



Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana  
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia  
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

# **Epilessia e gravidanza**

*Dott.ssa E. Breda*



## *Caso Clinico*

**S.M. 39 aa**

(paziente seguita c/o le gravidanze a rischio)

UM 14.05.2010    PARA 2022 (PS '04 e '08 + 2 ab spont '09)

- **An. fam:**ndp
- **An. fisiologica:** ndp
- **An. pat. remota:** crisi epilettiche in infanzia ultima crisi a 16aa in terapia fino a 20aa. Nel 2000 asportazione nevo della gamba dx (es istol: nevo atipico)

**Luglio 2010:** asportazione di neoformazione nello stesso sito (es istol: melanoma maligno). Allargamento exeresi e ricerca linfonodo sentinella **negativo**.



## *Caso Clinico*

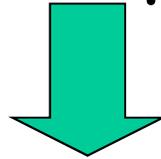
Gravidanza a decorso regolare

No stadiazione e trattamento per il melanoma

- **Sierologia** : negativa
- **OGTT**: nella norma
- **Esami ematochimici**: nella norma
- **Amniocentesi**: cariotipo 46 XY maschile normale
- **Morfologica**: regolare
- **Eco III trimestre**: biometria fetale al 70° percentile
- **PP cefalica**

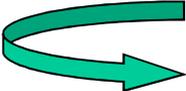
## Caso Clinico

All'ultimo controllo del 16.02.2011 c/o le gravidanze a termine riscontro di **presentazione podalica**



**T.C programmato il 17.02.2011**

Nella notte tra il 16 e 17

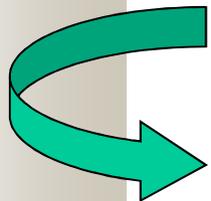
- perdita di coscienza e trisma
-  Diazepam 10 mg e.v
- stato confusionale di 30-40 min
-  Risoluzione spontanea

Monitoraggio della paziente in sala parto

- NST reattivo, non attività contrattile (soddisfatto a 45 min)
- parametri vitali stabili

## Caso Clinico

- **Consulenza neurologica urgente:** obiettività neurologica attuale negativa. Pz orientata S/T, non deficit di lato, prova VN corretta, NNCC indenni. Segni di morsus linguale. Utile EEG.
- **EEG:** tracciati a riposo costituiti da un ritmo di fondo a 10 c/sec, bilaterale simmetrico instabile e reagente. L'IPN non modifica i ritmi. Inefficace la SLI. Numerose sequenze di **attività theta**, frammista a figure di punta a proiezione diffusa.
- **Consulenza neurologica:** EEG e visita a 1 mese. Attualmente no terapia.



Dimissione il 22.02.2011

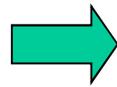
**CAUSE???**

Visita neurologica + EEG in post degenza

# Epilessia: definizioni

*condizione neurologica cronica caratterizzata da ricorrenti e improvvise crisi epilettiche*

CRISI  
EPILETTICA



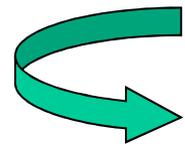
*scarica improvvisa, eccessiva e rapida di una popolazione più o meno estesa di neuroni che fanno parte della sostanza grigia e dell'encefalo con o senza perdita di coscienza*

Patologia neurologica tra le **più frequenti** in gravidanza  
(al 2° posto dopo cefalea)

**Tasso di incidenza donne in età fertile 0.3-0.5%\***

\* Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:371

# Epilessia: classificazione

- 
- A. idiopatiche (85%)
  - B. Acquisite (15%)

a. CRISI PARZIALI: focolaio epilettogeno localizzato

1. Semplici
2. Complesse

b. CRISI GENERALIZZATE: coinvolgimento dell'intera corteccia cerebrale associate solitamente a perdita di coscienza



# Epilessia: cause

- geniche (mutazione gene che codifica per una subunità di un canale del Na voltaggio-dipendente)
- lesioni pre-perinatali (traumi da parto) o complicanze (l'anossia perinatale); infezioni perinatali (CMV); malformazioni
- malattie cerebrovascolari (modificano l'architettura cellulare)
- neoplasie (spesso la crisi epilettica è il sintomo di esordio); traumi cranici (specialmente quelli aperti rispetto a quelli chiusi)
- malattie infiammatorie (encefaliti, meningiti o infezione da virus HIV)
- patologie degenerative (Malattia di Alzheimer)
- stimolazioni luminose intermittenti
- deprivazione di sonno
- abuso, o interruzione brusca, di sostanze alcoliche o sostanze psicotrope
- alterazioni metaboliche (specialmente ipoglicemia)
- iperosmolarità/iposmolarità

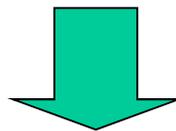
# Epilessia

## INFLUISCE SU ...

- **contraccezione** (efficacia della contraccezione ormonale è ridotta a causa dei farmaci FAE)
- **fertilità e funzione riproduttiva\*** (amenorrea ipotalamica, iperprolattinemia, menopausa precoce, iperandrogenismo, cicli anovulatori e sind dell'ovaio policistico, ridotti livelli di estradiolo e testosterone biologicamente attivi)



- ridotta fertilità
- tasso di nascite più basso



**FAE inducono il Citocromo P450 a livello epatico\*\***

\* Walker S, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG* 2009;116:758-767

\*\* American College of Obstetricians and Gynecologists. Seizure disorders in pregnancy. *ACOG educational bulletin* 231. Washington, DC, 1996



# Epilessia

## INFLUISCE SULLA GRAVIDANZA ...

- **Counselling prenatale\***

- aumento delle crisi
- rischio di malformazioni
- trasmissione della malattia al neonato

(epilessia idiopatica rischio 4 volte più alto rispetto a pop. generale)

- **Gestione**

- **Espletamento del parto**

- **Puerperio ed allattamento**

\* American College of Obstetricians and Gynecologists. Seizure disorders in pregnancy. ACOG educational bulletin 231. Washington, DC, 1996

# Epilessia: counselling prenatale

- Ottimizzare le dosi di FAE\*  
→ in assenza di crisi da 2-5 aa →  
(almeno 6 mesi prima di intraprendere una gravidanza)
  - donne con crisi ricorrenti dovrebbero posticipare il concepimento
- Se possibile instaurare monoterapia\*
  - rischio di ricaduta (50%): intraprendere la gravidanza a quadro stabilizzato
  - scarsa compliance della paziente
- Adeguato apporto di acido folico
  - i FAE interferiscono con il metabolismo dell'acido folico\*\*
  - dose ideale da assumere quotidianamente non ancora definita\*
  - alte dosi 4-5 mg/die da 1 mese prima e tutto il 1° trimestre\*\*

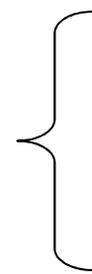
\* Walker S, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. BJOG 2009;116:758-767

\*\* American College of Obstetricians and Gynecologists. Seizure disorders in pregnancy. ACOG educational bulletin 231. Washington, DC, 1996

# Epilessia: gestione della gravidanza

- influenza dell'epilessia sulla gravidanza
- influenza della gravidanza sulle crisi epilettiche
- effetto dei FAE su feto e gravidanza

sfide per il medico



controllare le crisi

minimizzare il rischio  
teratogeno della terapia

Management multidisciplinare

ginecologo-neurologo-neonatólogo

# Epilessia: gestione della gravidanza

## GRAVIDANZA A RISCHIO

### Complicanze materne\*

- Aborti ricorrenti
- Taglio cesareo
- Emorragia postpartum
- Ipertensione
- Preeclampsia
- Distacco di placenta

### Complicanze fetali\*

- Parto pretermine
- Basso peso alla nascita
- Basso apgar alla nascita
- Malformazioni
- Microcefalia
- Morte neonatale

\* Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19:112-119

# Epilessia: gestione della gravidanza

Consigliare alla donna adeguato riposo (lo stress aumenta le crisi)

## ACCERTAMENTI

- I TRIMESTRE a 12 sg ECO II livello { valutaz.difetti tubo neurale  
misurazione NT\*
- II TRIMESTRE a 16-18 sg → dosaggio Alfa-feto proteina su LA\*  
  
a 20 sg { MORFOLOGICA II livello  
ECOCARDIOGRAFIA  
valutazione massiccio facciale e cuore
- III TRIMESTRE A 30-34 sg ECO II livello + ECOCARDIOGRAFIA  
valutazione malformazioni tardive

\* Psihrrer E.R., Monga M. Seizure disorders in pregnancy. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2001;28:601-611

# Epilessia: gestione della gravidanza

Il 17% delle donne va incontro ad aumento delle crisi, nel 16% si assiste ad una diminuzione, nel 67% non ci sono modificazioni delle crisi in corso di gravidanza\*



Modificata farmacocinetica e farmacodinamica dei FAE\*\*

- uso di antiacidi
- ↓ svuotamento gastrico
- nausea e vomito
- ↑ volume distribuzione
- ↓ concentrazione sierica
- ↑ metabolismo epatico
- alterato legame con le proteine ( ↓ albumina e prot sieriche)

\* Weil S, Deppe C, Noachtar S. The treatment of women with epilepsy Dtsch Arztebl Int. 2010 Nov;107(45):787-93

\*\* American College of Obstetricians and Gynecologists. Seizure disorders in pregnancy. ACOG educational bulletin 231. Washington, DC, 1996

# Epilessia: crisi epilettica

## EFFETTI DELLA CRISI SULLA MADRE\*

TRAUMI → distacco di placenta → parto pretermine  
PROM

ACIDOSI → rilascio di ac. lattico dal muscolo sottoposto ad intensa  
contrazione

SUBCONTRATTILITA' UTERINA → ↓ passaggio O<sub>2</sub> transplacentare

## EFFETTI DELLA CRISI SUL FETO\*

ACIDOSI FETALE → bradicardia fetale

IPOSSIA FETALE\*\*

\* Psihrrer E.R., Monga M. Seizure disorders in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2001;28:601-611

\*\* Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:371

# Epilessia: crisi epilettica

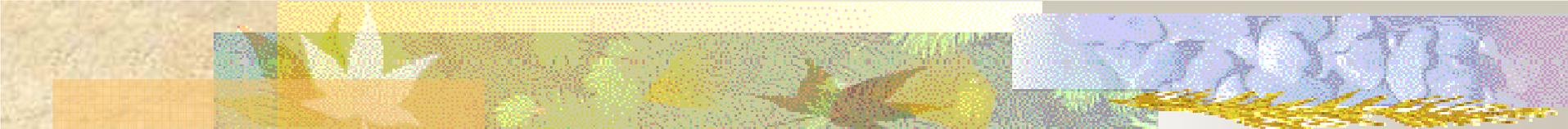
TRATTAMENTO → ridotto tasso di morte fetale

- Lorazepam
- Diazepam
- Fenobarbital
- Fenitoina

N.B.: attenzione a depressione respiratoria materna

Lorazepam Vs Diazepam\* { > effetto antiepilettico  
< depressione respiratoria

\* Weil S, Deppe C, Noachtar S. The treatment of women with epilepsy Dtsch Arztebl Int. 2010 Nov;107(45):787-93



# Epilessia: diagnosi differenziale

- Eclampsia
- Tumore cerebrale (primitivo o metastasi)
- Disturbi metabolici
- Traumi
- Tossicità farmacologica
- Disturbi vaso-vagali

# Epilessia: farmaci antiepilettici

- Valproato\* (dimostrata relazione dose-effetto per malfomazione)
  - Fenitoina
  - Primidone
  - Fenobarbital
  - Carbamazepina
  - Lamotrigina
- { associate a tasso più basso  
    di malfomazioni fetali\*\*

Monitoraggio livelli plasmatici del farmaco:

- A) buon controllo - dosaggio ogni trimestre
- b) scarso controllo - dosaggio mensile

N.B: non aggiustamenti di terapia in corso di gravidanza

Monoterapia Vs Politerapia\*\*\* → < tasso di incidenza di malformazioni

\* Walker S, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. BJOG 2009;116:758-767

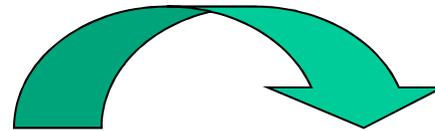
\*\* Pirie AM Epilepsy in pregnancy. J R Coll Physicians Edimb. 2005;35:236-238

\*\*\* Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:371

# Epilessia: farmaci antiepilettici

## MALFORMAZIONI MAGGIORI

- Labiopalatoschisi
- Difetti cardiaci
- Difetti craniofacciali
- Difetti del tubo neurale



rischio di **raddoppiato**  
Vs pop. generale

PATOGENESI → MULTIFATTORIALE\*

- metaboliti tossici dei FAE
- ridotta disponibilità di folati
- danno ipossico associato alle crisi
- predisposizione genetica

**N.B. nessuna malformazione  
è specifica dell'esposizione  
ai FAE**

\* Walker S, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. BJOG 2009;116:758-767

# Epilessia: farmaci antiepilettici

## MALFORMAZIONI MINORI\*

- ipoplasia delle dita e delle braccia
- ipertelorismo
- ipospadia
- anomalie delle orecchie
- ritardo mentale
- ritardo psicomotorio

Snd da idantoina\*\*



difetto di crescita,  
microcefalia, dismorfismi  
facciali, ritardo mentale

Esposizione in utero ha effetti a lungo termine sul feto:

- effetti avversi sullo sviluppo cognitivo (QI inferiore-NEAD Study Group)
- anomalie elettroencefalografiche
- precoce insorgenza della malattia emolitica del neonato\* (deficit di fattori della coagulazione vitamina K correlati)



Somministrare alla nascita ai neonati **1 mg vit K i.m.**

\* Psihrrer E.R., Monga M. Seizure disorders in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2001;28:601-611

\*\* American College of Obstetricians and Gynecologists. Seizure disorders in pregnancy. *ACOG educational bulletin* 231. Washin-gton, DC, 1996



# Epilessia: espletamento del parto

## ■ PARTO SPONTANEO\*

(non controindicata anestesia, difficile somministrazione di FAE)

## ■ TAGLIO CESAREO IN ELEZIONE\*

- deficit neurologici e mentali materni
- difficile/scarso controllo delle crisi nelle ultime fasi della gravidanza
- anamesi positiva per crisi in caso di stress fisico/mentale

## ■ TAGLIO CESAREO URGENTE\*

- crisi GM in travaglio
- sofferenza fetale
- non compliance materna

\* American College of Obstetricians and Gynecologists. Seizure disorders in pregnancy. ACOG educational bulletin 231. Washington, DC, 1996

# Epilessia: puerperio e allattamento

## PUERPERIO\*

- monitoraggio frequente per aumento concentrazioni farmaco\*\*
- dosaggi settimanali per 6-8 settimane

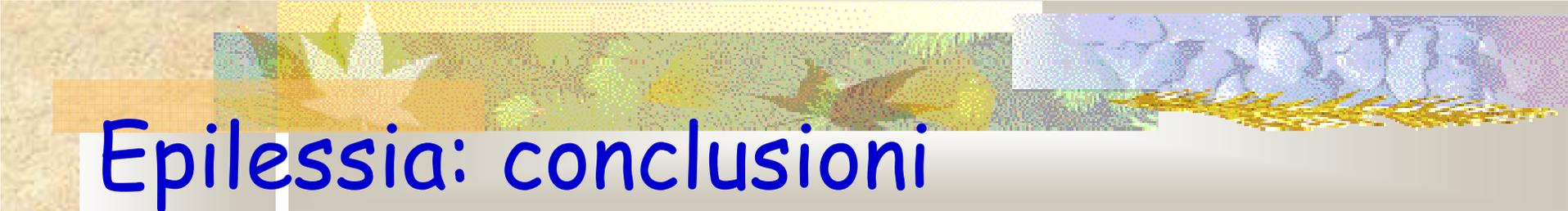
## ALLATTAMENTO\*\*\*

- **NON** controindicato American Academy of Pediatrics, American Academy of Neurology United States department of Health
- fattori positivi per madre, neonato e società
- [C] di farmaco nel latte dipende da diversi fattori (alta [C] nella madre, quantità introdotta dal neonato e sua capacità di metabolizzare il farmaco)  Nel latte materno la [C] di farmaco è limitata Vs [C] plasmatica

\* Psihrrer E.R., Monga M. Seizure disorders in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2001;28:601-611

\*\* Oguni M, Osawa M. Epilepsy and pregnancy. *Epilepsia* 2004; 45(suppl.8):37-41

\*\*\* Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010;75:1954-1960



# Epilessia: conclusioni

- Counselling preconcezionale
- Adeguamento della terapia farmacologica
- Gestione complessa multidisciplinare
- Outcome favorevole
- Non controindicazioni a PS e allattamento

# Bibliografia

- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Sub-committee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73:142
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Seizure disorders in pregnancy. *ACOG educational bulletin* 231. Washington, DC, 1996.
- Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:371
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Sub-committee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73:126
- Psihrrer E.R., Monga M. Seizure disorders in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2001;28:601-611
- Weil S, Deppe C, Noachtar S. The treatment of women with epilepsy *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Nov;107(45):787-93. Epub 2010 Nov 12.
- Walker S, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG* 2009;116:758-767
- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73:133-141
- Pirie AM Epilepsy in pregnancy. *J R Coll Physicians Edimb.* 2005;35:236-238.
- Oguni M, Osawa M. Epilepsy and pregnancy. *Epilepsia* 2004; 45(suppl.8):37-41
- Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19:112-119
- Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010;75:1954-196