

Diagnosi e trattamento  
delle epilessie

**LINEA GUIDA**

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE  
TOSCANA



Data di pubblicazione: 2006

Aggiornamenti: 2009 e 2014

Prossimo aggiornamento: 2017

## Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

### Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

### Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

# Presentazione

In un quadro socioeconomico regionale di particolare complessità quale quello attuale, la realizzazione di linee-guida per la pratica clinica continua a costituire uno dei più validi approcci esistenti per contribuire a ridurre forme inappropriate di assistenza, migliorare le prestazioni sanitarie sotto il profilo del miglior rapporto costi/benefici, migliorare lo stato di salute dei cittadini.

Nell'ambito dei contesti sanitari nei quali sono state già diffuse, le linee-guida hanno rappresentato anche un valido strumento per favorire l'aggiornamento dei professionisti sanitari; aggiornamento inteso come acquisizione di nuove conoscenze derivanti dal progresso della medicina e soprattutto come formazione permanente, intesa come modificazione attiva dei comportamenti nella pratica clinica corrente. Ultimo elemento, ma non certo per importanza, di rilievo nell'introduzione delle linee-guida nella pratica clinica, è il forte impulso nella programmazione di nuove ricerche clinico scientifiche.

L'Assessore al Diritto alla Salute  
Luigi Marroni

**Regione Toscana - Giunta Regionale**

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

**Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»**

Pierluigi Tosi

**Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza**

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Mario Barresi

Simona Dei

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

Branka Vujovic

**Settore Qualità dei servizi, governo clinico e partecipazione**

Marco Menchini

**Hanno collaborato**

Maria Bailo

Giuseppina Agata Stella

**Realizzazione redazionale**

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Ampère 59 - 20131 Milano - [www.zadig.it](http://www.zadig.it)

Questo lavoro è dedicato a Gian Carlo Muscas, epilettologo prematuramente scomparso, che ha promosso e curato la realizzazione, la stesura e la revisione delle presenti linee guida fino all'aggiornamento del 2009.

## Autori dell'aggiornamento 2014 della linea guida

### Coordinatori

**Roberto Camprostrini** (coordinatore scientifico) neurologo, UO neurologia-*stroke unit*, Centro epilessia, Nuovo ospedale di Prato S. Stefano, ASL 4 Prato

**Luciano Gabbani**, direttore SOD di geriatria per la complessità assistenziale, AOU Careggi, Firenze

**Andrea Amadori**, anestesista e rianimatore, AOU Careggi, Firenze

**Aldo Amantini**, direttore SOD e neurofisiopatologia, Dipartimento di neuroscienze AOU Careggi, Firenze

**Franco Ammannati**, neurochirurgo, Dipartimento neuroscienze, SOD neurochirurgia, AOU Careggi, Firenze

**Paolo Balestri**, direttore Clinica pediatrica, Università degli studi di Siena, AOU Senese

**Fabrizio Balestrieri**, UO neurologia, Azienda sanitaria Firenze

**Carmen Barba**, neurologo, UOC neurologia pediatrica, Dipartimento di neuroscienze, AOU Meyer, Firenze

**Viola Bartolini**, specialista in formazione in Medicina legale, Università degli studi di Firenze/Pisa

**Amedeo Bianchi**, direttore ff UOC neurologia, responsabile Centro epilessia, AUSL 8 Arezzo

**Anna Maria Bighellini**, coordinatore tecnico di neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze

**Aurelio Bonelli**, professore associato di Medicina legale, SODC medicina legale, AOU Careggi, Firenze

**Paola Brovedani**, psicologo, IRCCS Stella Maris, Dipartimento clinico di neuroscienze dell'età evolutiva, Pisa

**Giuseppe Cardamone**, direttore DSM, ASL 9 Grosseto

**Barbara Chiochetti**, neurologo dell'adulto, Firenze

**Mirco Cosottini**, ricercatore universitario, Dipartimento di ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in medicina e chirurgia, Università di Pisa; dirigente medico I livello, UO neuroradiologia, AOU Pisana

**Cesare Francois**, medico emergenzista, Firenze

**Renato Galli**, direttore area clinico-assistenziale-degenza medica; direttore UOC neurofisiopatologia, ASL 5 Pisa

**Lorenzo Genitori**, neurochirurgo, responsabile neurochirurgia, AOU Meyer, Firenze

**Flavio Giordano**, neurochirurgo, UOS chirurgia dell'epilessia, AOU Meyer, Firenze

**Filippo Sean Giorgi**, neurologo, UOC neurologia-neurofisiopatologia, Centro diagnosi e terapia delle epilessie, DAL di neuroscienze, AOU Pisana

**Salvatore Grosso**, UOC pediatria, Dipartimento di medicina molecolare e dello sviluppo, AOU Senese

**Marzia Guarnieri**, pediatra di libera scelta, ASL 10 Firenze

**Renzo Guerrini**, professore ordinario di neuropsichiatria infantile; direttore Dipartimento neuroscienze, AOU Meyer, Firenze

**Giovanni Lanzo**, tecnico di neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze

**Francesca Marchi**, tecnico di neurofisiopatologia, AOU Senese

**Carla Marini**, neurologo del bambino e dell'adulto, AOU Meyer, Firenze

**Daniela Marino**, neurologo, Dipartimento di scienze neurologiche e neurosensoriali, AOU Senese

**Aldo Mariottini**, neurologo, Dipartimento scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze, UO neurochirurgia, AOU Senese

**Sandro Maurri**, medico di medicina generale e neurologo, Azienda Sanitaria Firenze

**Clotilde Minieri**, coordinatore tecnici di neurofisiopatologia, UO di neurologia, ASL 4 Prato

**Marco Moretti**, neurologo e radiologo, SOD neuroradiologia, AOU Careggi, Firenze

**Marco Paganini**, neurologo, dirigente di I livello, Clinica neurologica II, AOU Careggi, Firenze

**Pasquale Palumbo**, direttore UO di neurologia, ASL 4 Prato

**Ilaria Pesaresi**, neuroradiologo, UO Neuroradiologia, AOU Pisana

**Tiziana Pisano**, neuropsichiatra infantile, UOC neurologia pediatrica, AOU Meyer, Firenze

**Chiara Pizzanelli**, neurologo, UOC neurologia-neurofisiopatologia, Centro diagnosi e terapia delle epilessie, DAI neuroscienze, AOU Pisana

**Francesca Pizzo**, medico in formazione specialistica in neurologia, Centro per la diagnosi e terapia delle epilessie, SOD semplice di neurologia II, DAI di neuroscienze, AOU Careggi, Firenze

**Barbara Pucci**, UOC neurologia-neurofisiologia clinica, AOU Senese

**Aldo Ragazzoni**, neurologo dell'adulto, Firenze

**Raffaele Rocchi**, responsabile UOS epilettologia-medicina del sonno, Dipartimento scienze neurologiche e neurosensoriali, AOU Senese

**Eleonora Rosati**, UO neurologia, Centro per l'epilessia, ASL 4 Prato

**Sauro Severi**, coordinatore LICE Regione Toscana 2012-2014, UO neurologia, ASL 8 Arezzo

**Gian Paolo Vatti**, neurologo, UOC neurologia e neurofisiologia clinica, Dipartimento di scienze neurologiche e neurosensoriali, AOU Senese

**Gaetano Zaccara**, direttore UO neurologia, ASL 10, Firenze

Hanno collaborato alla stesura della precedente edizione:

Andrea Amadori

Franco Ammannati

Paolo Balestri

Carmen Barba

Maria Rita Bardini

Noè Battistini

Elisabetta Bertini

Amedeo Bianchi

Anna Maria Bighellini

Aurelio Bonelli

Lorenzo Bordi

Daniela Buti

Roberto Campostrini

Giuseppe Cardamone

Barbara Chiocchetti

Nicola Di Lorenzo

Anna Filippini

Claudio Fonda

Cesare Francois

Luciano Gabban

Ferdinando Galassi

Renato Galli

Claudia Gambetti

Flavio Giordano

Salvatore Grosso

Marzia Guarnieri

Renzo Guerrini

Carmela Ielapi

Giovanni Lanzo

Aldo Mariottini

Sandro Maurri

Enrica Mazzeschi

Valentina Melani

Marco Moretti

Luigi Murri

Gian Carlo Muscas

Marco Paganini

Pasquale Palumbo

Chiara Pizzanelli

Francesca Pizzo

Barbara Pucci

Alberto Pupi

Aldo Ragazzoni

Raffaele Rocchi

Laura Romeo

Eleonora Rosati

Sauro Severi

Elettra Sgatti

Laura Tracchi

Gian Paolo Vatti

Gaetano Zaccara

Paolo Zolo

### **Conflitti d'interesse**

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

# Indice

Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni	pag.	2
Presentazione	»	3
<b>Linee guida per la pratica clinica</b>	»	11
Informazioni su questa linea guida	»	11
Terminologia	»	12
Crisi epilettica	»	13
Epilessia	»	14
Classificazione	»	15
Epidemiologia	»	16
Incidenza	»	16
Prevalenza	»	17
Eziologia	»	17
Prognosi	»	18
Mortalità	»	18
Diagnosi e protocolli d’assistenza per i pazienti con crisi epilettiche	»	19
Stabilire se si tratta di crisi epilettiche	»	19
Assistere una persona durante una crisi epilettica	»	19
Definire il tipo di crisi e i fattori precipitanti	»	20
Definire il tipo di sindrome e l’eziologia	»	20
Comunicare la diagnosi	»	21
Sintesi e raccomandazioni	»	22
Bibliografia	»	27
Siti web di rilevanza	»	30
Indagini neurofisiologiche	»	30
Elettroencefalogramma (EEG)	»	30
EEG e Long Term Video-EEG Monitoring	»	31
Altre tecniche	»	32
Referto EEG	»	33
Sintesi e raccomandazioni	»	33
Bibliografia	»	36
Immagini cerebrali	»	38
Metodiche morfologiche	»	38
Metodiche funzionali	»	39
Sintesi e raccomandazioni	»	40
Bibliografia	»	40
Indagini di laboratorio	»	41
Indagini cromosomiche e genetiche	»	41
Sintesi e raccomandazioni	»	42
Bibliografia	»	44
Neuropsicologia	»	44
Valutazione di idoneità del livello cognitivo globale	»	44
Valutazione d’idoneità a compiti specifici	»	45
Valutazione dei disturbi soggettivi di rilevanza clinica	»	45
Valutazione delle competenze cognitive lobar	»	45
Valutazione neuropsicologica in età evolutiva	»	46
Valutazione psicopatologica e della qualità della vita	»	47

Sintesi e raccomandazioni	»	47
Bibliografia	»	48
<b>Terapia</b>	»	49
Terapia farmacologica	»	49
Quando iniziare una terapia antiepilettica?	»	50
Il trattamento e la profilassi delle crisi sintomatiche acute	»	50
Il trattamento dell'epilessia	»	51
Qual è la probabilità di ricorrenza dopo una prima crisi non provocata?	»	51
Come scegliere il primo farmaco da usare nei pazienti di nuova diagnosi	»	52
Quali sono gli studi clinici più importanti nei pazienti di nuova diagnosi (in cui il nuovo farmaco è usato in monoterapia)?	»	52
Il trattamento delle crisi parziali e secondariamente generalizzate	»	54
Il trattamento delle sindromi epilettiche focali idiopatiche	»	55
Il trattamento delle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche	»	55
Il trattamento delle sindromi epilettiche generalizzate sintomatiche	»	56
Il trattamento delle crisi non classificabili	»	57
Che cosa fare se il primo farmaco è inefficace	»	57
I farmaci generici	»	58
Monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci antiepilettici	»	59
Quando è possibile e opportuno sospendere una terapia antiepilettica?	»	59
Sintesi e raccomandazioni	»	60
Bibliografia	»	70
Altre opzioni farmacologiche e terapie alternative	»	77
Stimolazione vagale ( <i>Vagus Nerve Stimulation</i> , VNS)	»	77
Stimolazione cerebrale profonda ( <i>Deep Brain Stimulation</i> , DBS)	»	77
Dieta chetogena	»	78
Farmaci immunomodulanti e plasmaferesi	»	78
Calcio-antagonisti	»	79
Acetazolamide	»	79
Stimolazione visiva	»	79
Stimolazione magnetica transcranica (SMT)	»	79
Yoga	»	80
Trattamenti psicologici	»	80
Marijuana	»	80
Agopuntura	»	80
Vitamine	»	80
Sintesi e raccomandazioni	»	81
Bibliografia	»	83
Chirurgia delle epilessie	»	84
Selezione dei pazienti candidati alla chirurgia per epilessia intrattabile: indicazioni generali	»	85
Valutazione pre-chirurgica	»	86
Approcci chirurgici specifici	»	87
Sintesi e raccomandazioni	»	88
Bibliografia	»	89
Crisi epilettiche acute	»	91
Convulsioni febbrili	»	91
Crisi epilettiche associate al trauma cranico	»	93
Crisi epilettiche associate ai tumori cerebrali	»	94
Crisi in corso di altre affezioni mediche e chirurgiche	»	95

Sintesi e raccomandazioni	»	97
Bibliografia	»	98
Gli stati epilettici (SE)	»	103
Inquadramento clinico	»	103
Il trattamento delle crisi subentranti in pazienti affetti da epilessia e già in trattamento con farmaci antiepilettici	»	104
Il trattamento dello stato epilettico	»	105
Il trattamento degli SE non convulsivi	»	105
SE in età pediatrica	»	105
Il trattamento dello stato epilettico generalizzato convulsivo	»	106
Sintesi e raccomandazioni	»	111
Bibliografia	»	114
L'epilessia nelle donne	»	117
Epilessia e ormoni sessuali	»	117
Contracezione	»	118
Intercezione di potenziali gravidanze	»	119
Gravidanza	»	119
Puerperio	»	121
Menopausa	»	121
Sintesi e raccomandazioni	»	121
Bibliografia	»	124
Problemi medici e anestesiolgici in pazienti con epilessia	»	125
Bibliografia	»	126
Disturbi psichiatrici da epilessia e comorbidità	»	127
Utilizzo di farmaci psicotropi in pazienti con epilessia	»	128
Le crisi psicogene	»	129
Sviluppo cognitivo ed epilessia	»	129
Sintesi e raccomandazioni	»	130
Bibliografia	»	131
Modelli d'assistenza, problematiche sociali, lavorative e medico legali	»	132
Modelli d'assistenza	»	133
La scuola	»	134
Il lavoro	»	136
Il servizio militare	»	137
La patente di guida	»	137
Il porto d'armi	»	139
Le attività sportive	»	139
La disabilità	»	140
Le associazioni	»	141
Bibliografia	»	142
<b>Appendici</b>	»	143
Appendice 1: definizione delle crisi epilettiche	»	144
Crisi autolimitate	»	144
Crisi continue (stato epilettico, SE)	»	147
Appendice 2: sindromi epilettiche e condizioni correlate	»	149
Crisi epilettiche che non comportano una diagnosi di epilessia	»	157
Bibliografia	»	158

Appendice 3: malattie spesso associate a crisi e sindromi epilettiche	»	159
Appendice 4: disturbi in diagnosi differenziale con le crisi epilettiche	»	162
Appendice 5: flow-charts	»	165
Percorso diagnostico nei pazienti con prima crisi epilettica	»	165
Percorso diagnostico nei pazienti con crisi epilettiche di nuova insorgenza (ambulatorio)	»	166
Trattamento dello stato epilettico generalizzato convulsivo e non convulsivo parziale complesso	»	167
Appendice 6: aggiornamento delle conoscenze sui geni implicati nelle epilessie	»	168
Riferimenti bibliografici	»	171
Glossario	»	175

# Linee guida per la pratica clinica

## Informazioni su questa linea guida

Linee guida (LG) e percorsi assistenziali (PA) sono strumenti di governo clinico, necessari per definire gli standard assistenziali e verificare l'appropriatezza dell'assistenza erogata. Nelle organizzazioni sanitarie, termini dal significato diverso vengono spesso utilizzati come sinonimi, ostacolando la condivisione di un linguaggio comune ed esponendo i professionisti a potenziali rischi medico-legali.

Le presenti linee guida sono il risultato del lavoro di un *panel* di professionisti individuati sia per la funzione svolta, in quanto esperti in epilessie, all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sia per il *curriculum* e le specifiche competenze acquisite. Dal nucleo di membri convocati inizialmente dal Consiglio sanitario della Regione Toscana nell'ottobre 2002, sono stati scorporati coloro che espressamente abbiano chiesto di cessare la collaborazione e/o abbiano cessato la loro attività e, in seguito, sono stati coinvolti altri professionisti esperti in argomenti specifici, costituendo i gruppi di lavoro in base alla multiprofessionalità e alle diverse specializzazioni.

I membri del *panel* sono affiliati a ordini professionali e varie società scientifiche e hanno dichiarato di non avere conflitti d'interesse tali da impedire la partecipazione al progetto (\*).

La ricerca delle prove è stata effettuata in prima battuta nella Cochrane Library e, in caso di risultato negativo, individuando singoli studi randomizzati e controllati o studi comparativi non randomizzati utilizzando il database PubMed. La ricerca è stata limitata alla lingua inglese e agli studi condotti sull'uomo, considerando solo quelli che i singoli gruppi di lavoro avevano definito rilevanti in termini di novità e d'importanza per l'informazione generale dei professionisti.

Allo scopo di fornire una visione comprensiva degli argomenti trattati, sono stati considerati, inoltre, revisioni, capitoli di libri e altre linee guida tra cui quelle elaborate dal National Institute for Clinical Excellence (NICE 2004), dallo Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN 2003),

---

(\*) Alcuni autori, revisori e collaboratori di queste linee guida svolgono la propria attività in strutture sanitarie, ospedaliere, universitarie o IRCSS, dove sono effettuati RCT e altre ricerche. I finanziamenti per lo svolgimento delle ricerche possono provenire, anche, dalle industrie dei farmaci o dei dispositivi biomedicali.

Altri rapporti dichiarati con le industrie sono le attività occasionali retribuite come oratore a congressi, riunioni scientifiche e corsi d'aggiornamento e varie consulenze scientifiche. Le industrie che possono avere un interesse in queste linee guida e che hanno, o hanno avuto, rapporti con alcuni autori, revisori e collaboratori sono: Cyberonics (stimolatore vagale), Elan Eisai (antiepilettici), Glaxo Smith-Kline (antiepilettici), Novartis (antiepilettici), Pfizer (antiepilettici), UCB Pharmaceutical (antiepilettici), Janssen-Cilag (antiepilettici), Sanofi-Aventis (antiepilettici) e Wyeth Lederle (antiepilettici).

Gli autori, i revisori e i collaboratori non hanno avuto alcun interesse economico in queste linee guida e le industrie non hanno in nessun modo influenzato le loro scelte e decisioni.

dall'American Academy of Neurology (AAN), dall'American Academy of Pediatrics (AAP), dall'International League Against Epilepsy (ILAE) e dalla Lega italiana contro l'epilessia (LICE). Altri siti web consultati sono stati quelli dell'International Bureau for Epilepsy (IBE) e dell'Associazione italiana contro l'epilessia (AICE).

Una volta raccolte e valutate le prove, gli autori hanno steso una prima versione delle linee guida, che, nel febbraio 2003, è stata sottoposta all'attenzione di tutti i partecipanti per eventuali commenti. Il manoscritto è stato corretto sulla base delle osservazioni ricevute e un comitato di redazione ha elaborato la versione definitiva del documento, uniformando i vari contributi. Nel corso della seconda e ultima riunione plenaria, svoltasi a giugno 2003, sono stati esaminati gli ulteriori commenti o problemi.

Nel luglio 2003 gli autori hanno consegnato le linee guida al CSR e nel gennaio 2004 è stata pubblicata e inviata dall'Assessorato per la sanità della Regione Toscana ai medici, agli infermieri, ai farmacisti e ai tecnici sanitari della regione convenzionati con il SSN, figurando nel programma nazionale per la formazione continua degli operatori della Sanità (ECM).

I commenti dei partecipanti a tale evento formativo sono stati discussi in una riunione plenaria del *panel* nel maggio 2006, dopo la quale gli autori (su incarico del CSR) hanno aggiornato e rivisto la prima versione pubblicata. Il comitato editoriale ha steso una versione che è stata discussa in una riunione plenaria nel giugno 2006 e inviata al CSR nel luglio 2006. Nel dicembre 2008 è stata fatta la terza edizione, per la quale il coordinatore scientifico, dottor Giancarlo Muscas e quello subentrato dopo la sua scomparsa, hanno richiesto al *panel* eventuali nuove prove o suggerimenti migliorativi dell'edizione precedente. Tra la metà del 2013 e l'inizio 2014 è stata compilata la III revisione, con un ritardo legato alla scomparsa prematura del primo coordinatore scientifico dottor Muscas. Il nuovo coordinatore scientifico nominato dal CSR ha di nuovo coinvolto ciascun componente del *panel* chiedendo se vi fossero state nuove prove o suggerimenti per apportare le modifiche necessarie; la nuova stesura aggiornata è stata quindi inviata ai vari esperti per una condivisione finale.

La struttura di queste linee guida è stata almeno in parte modificata rispetto alle precedenti edizioni e per ciascun capitolo sono state prodotte le sintesi e raccomandazioni, classificate secondo la loro forza e se ne è resa più agevole la consultazione con tabelle riassuntive e con *flow charts*, situate in appendice, che integrano le informazioni del testo.

## Terminologia

La lotta al pregiudizio e allo stigma negativo che avvolge ancor oggi le persone con epilessia è uno degli obiettivi di questo lavoro.

Le crisi epilettiche e l'epilessia sono disturbi neurologici molto frequenti: si possono verificare a qualsiasi età, ma non sono ugualmente distribuite nelle varie popolazioni e vi sono importanti differenze tra paesi industrializzati e paesi in via di sviluppo.

Le definizioni riportate nei paragrafi successivi sono utilizzate nei principali studi presenti in letteratura e tengono conto degli standard sulla terminologia e sulle misure epidemiologiche raccomandati dall'ILAE (Zinnie 200, Blume 2001).

## Crisi epilettica

La crisi epilettica è un evento conseguente a un'attività abnorme ed eccessiva di un gruppo di neuroni cerebrali. Le manifestazioni cliniche sono improvvise e transitorie e in relazione alle aree cerebrali coinvolte dalla scarica epilettica: potranno, quindi, esserci sintomi motori, sensoriali, autonomici o mentali, rilevati dal paziente o da un osservatore, durante i quali il paziente può o meno avere una turba di coscienza.

Nella classificazione riportata dall'ILAE (Engel 2001) sono distinte le crisi che si autolimitano da quelle continue (stati epilettici, SE). L'entità del coinvolgimento cerebrale determina, poi, la distinzione tra:

- **crisi focale:** la semiologia iniziale della crisi indica, o è consistente con, l'iniziale attivazione di una singola parte di un emisfero cerebrale. Il termine "focale" è sinonimo di "parziale", cui andrebbe preferito. La distinzione tra crisi parziali semplici (senza disturbo di coscienza) e complesse (con disturbo di coscienza) non è più consigliata (ILAE 1989, Engel 2001);
- **crisi generalizzata:** la semiologia iniziale della crisi indica, o è consistente con, un coinvolgimento più che minimo di entrambi gli emisferi cerebrali. In realtà, nelle crisi generalizzate il cervello non è colpito in modo totale e, a seconda del tipo di crisi, della sua partenza e del suo sviluppo, alcune aree corticali possono essere interessate più o meno di altre. Tuttavia, il termine è stato mantenuto per indicare sia la bilateralità sia la non focalità dei fenomeni. Le crisi generalizzate sono quelle di assenza, tipica e atipica, le miocloniche, le atoniche, le toniche, le cloniche e le tonico-cloniche. Una crisi che inizia in modo focale può, in seguito, evolversi in una secondaria generalizzazione tonica, clonica e/o tonico-clonica.

Altri termini utilizzati per descrivere situazioni specifiche comprendono:

- **crisi non provocate:** insorgono spontaneamente in assenza di un danno acuto cerebrale o di un fattore scatenante. La terminologia adottata in molti studi per designare l'eziologia distingue tra:
  - crisi remote sintomatiche conseguenti a una condizione che ha determinato un danno cerebrale non evolutivo. Tali casi occorrono in individui in cui l'epilessia insorge dopo la risoluzione della fase acuta di un'infezione, di un trauma cranico, di un ictus o di altre patologie che causano, come esiti, una lesione del cervello;
  - crisi non provocate a eziologia sconosciuta. In tali situazioni non può essere identificato un chiaro antecedente. Ove possibile, questi casi devono essere denominati in base alla terminologia adottata dalla ILAE, che distingue le epilessie idiopatiche da quelle probabilmente sintomatiche (termine preferito a criptogeniche);
  - crisi sintomatiche di un'encefalopatia progressiva. Sono compresi in questo gruppo i casi conseguenti a un disturbo cerebrale progressivo (tumori, infezioni, virus lenti, infezioni da HIV, parassitosi, malattie autoimmuni, malattie metaboliche, malattie neurodegenerative);
- **crisi provocate (acute sintomatiche):** si verificano in stretta associazione temporale con un'altezza acuta sistemica, metabolica o tossica (per esempio infezioni, neoplasie, ictus, traumi cranici, emorragie cerebrali, intossicazioni acute o sospensione di alcol). Sono eventi spesso isolati, che, però, possono verificarsi nuovamente quando la condizione acuta si ripresenta (ne sono un esempio le crisi da sospensione alcolica) o possono evolversi in uno SE;
- **crisi riflesse:** sono causate da stimoli sensoriali. Crisi epilettiche isolate riflesse possono verifi-

carsi anche in situazioni che non sempre richiedono una diagnosi di epilessia. Le crisi scatenate da febbre o da sospensione alcolica non devono essere considerate crisi riflesse;

- **crisi singola o isolata:** indica che una o più crisi si sono verificate in un periodo non superiore alle 24 ore (negli studi presenti in letteratura più crisi che si ripetono in un periodo di 24 ore sono considerate, per convenzione, un singolo evento);
- **convulsione:** è una manifestazione motoria tipica della crisi epilettica di grande male, caratterizzata dalla comparsa di movimenti ritmici delle estremità (movimenti clonici o clonie). Il termine è spesso utilizzato per indicare le crisi epilettiche che hanno una semiologia motoria nell'ambito di specifiche situazioni come le convulsioni febbrili (CF) e gli SE convulsivi;
- **crisi neonatali:** crisi epilettiche che si verificano nelle prime 4 settimane di vita;
- **crisi in serie:** crisi frequenti che si ripetono a brevi intervalli con completo recupero neurologico tra una crisi e l'altra;
- **stato epilettico (SE):** condizione epilettica stabile e duratura caratterizzata da una crisi di durata superiore a 30 minuti oppure da una serie di crisi ravvicinate senza recupero delle funzioni neurologiche tra una crisi e la successiva. Un episodio di SE è considerato un evento singolo;
- **eventi non epilettici:** manifestazioni cliniche parossistiche non correlate alla scarica abnorme di un gruppo di neuroni cerebrali definite spesso come manifestazioni parossistiche non epilettiche (MPNE). Esse comprendono:
  - disturbi della funzione cerebrale (vertigini, sincopi, disturbi del movimento e del sonno, aure emicraniche, amnesia globale transitoria, enuresi notturna eccetera);
  - pseudocrisi (disturbi del comportamento improvvisi di origine non epilettica e considerati di esclusiva natura psichica). Il termine di crisi psicogene è un termine utilizzato per indicare l'esclusiva natura psichica dell'evento non epilettico e viene da molti preferito a quello di pseudocrisi.

## Epilessia

Il termine epilessia indica il disturbo isolato che costituisce affezione a se stante o un sintomo di malattie che si accompagnano alle crisi epilettiche. Alcuni dei termini utilizzati per descrivere questi disturbi sono:

- **disordine epilettico:** è una condizione neurologica caratterizzata da una predisposizione duratura a generare crisi epilettiche e dalle relative conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali. La definizione di epilessia richiede l'occorrenza di almeno una crisi epilettica;
- **epilessia:** nella definizione proposta dalla commissione ILAE per l'epidemiologia, l'epilessia è caratterizzata da 2 o più crisi epilettiche ricorrenti non provocate da una causa immediatamente identificabile;
- **epilessia attiva:** un caso prevalente di epilessia attiva è quello di un paziente che ha avuto almeno una crisi epilettica nei 5 anni precedenti, indipendentemente dal trattamento con farmaci antiepilettici (FAE). Un caso prevalente sottoposto a trattamento è quello in cui un soggetto, con una diagnosi di epilessia, assume FAE nel giorno di accertamento;
- **epilessia in remissione:** è quella di un paziente in trattamento con GAE senza crisi per 5 o più anni. Si distingue in remissione con o senza terapia farmacologica a seconda che questa sia stata assunta il giorno dell'accertamento;

- **epilessia farmaco-resistente o intrattabile:** è l'epilessia di un paziente le cui crisi persistono nonostante l'utilizzo dei FAE. Non vi è un consenso su questa definizione. In genere, un paziente con epilessia farmaco-resistente ha già provato almeno due farmaci di prima linea, sia come monoterapia sia in combinazione, appropriati per la sindrome epilettica di cui è affetto;
- **sindrome epilettica:** è un complesso di segni o sintomi che, associati tra di loro, determinano un'entità unica e caratteristica. Le sindromi sono classificate sulla base del tipo di crisi, del contesto clinico, delle caratteristiche neurofisiologiche e delle neuroimmagini. Una sindrome può essere generalizzata se tutte le crisi e le anomalie dell'elettroencefalogramma (EEG) sono generalizzate o focale, se le manifestazioni cliniche o dell'EEG suggeriscono un esordio focale. Tuttavia, non sempre queste caratteristiche sono nettamente distinguibili. In base all'eziologia e alla clinica, una sindrome può essere definita come:
  - idiopatica, caratterizzata dalla presenza di un'epilessia, comunemente a insorgenza età dipendente, in assenza di lesioni strutturali encefaliche o altri segni o sintomi neurologici. Il termine idiopatico indica la presumibile influenza genetica sulla suscettibilità alle crisi, siano esse generalizzate o focali. La predisposizione genetica è complessa e solo in pochi casi è ipotizzabile un'ereditarietà legata a un singolo gene (vedi appendice 7);
  - sintomatica: in cui le crisi epilettiche sono il risultato di una o più lesioni cerebrali strutturali accertabili;
  - probabilmente sintomatica (criptogenica), in cui le crisi epilettiche sono attribuibili a una lesione cerebrale anche se questa non è stata identificata;
  - benigna, caratterizzata da crisi epilettiche facilmente trattabili o che non richiedono trattamento e in cui vi è una remissione senza sequele;
  - riflessa, in cui tutte le crisi sono precipitate da stimoli sensoriali. Le crisi riflesse che occorrono in corso di sindromi generalizzate o focali e che sono associate anche a crisi non provocate sono da riportare come tipo di crisi.
- **malattia epilettica:** è una condizione patologica che ha un'eziologia singola, specifica e ben definita. Così la malattia di Unverricht-Lundborg rientra nel gruppo delle sindromi denominate Progressive Myoclonic Epilepsies (EPM) assieme alla malattia di Lafora, alla sialidosi e ad altre;
- **encefalopatia epilettica:** è una condizione in cui si ritiene che le anomalie epilettiche di per sé siano causa del progressivo disturbo della funzione cerebrale.

## Classificazione

La sintomatologia sopra riportata è frutto dell'elaborazione di un sistema di classificazione delle crisi e delle sindromi epilettiche indispensabile per consentire la comunicazione fra coloro che si occupano di epilessia e per poter confrontare i dati e i risultati degli studi e delle ricerche.

L'ILAE (International League Against Epilepsy) è l'organizzazione che ha dato i maggiori contributi alla classificazione e alla terminologia con cui indicare le crisi e le sindromi epilettiche. Nella classificazione del 1989 ancora oggi spesso utilizzata, le sindromi epilettiche sono distinte in generalizzate e legate a una localizzazione (in base al tipo di crisi) e in idiopatiche, sintomatiche e criptogeniche (in base all'eziologia).

Nel corso degli anni, questo schema è stato rivisto e nell'ultima stesura (Engel 2001) è stato proposto l'utilizzo di una terminologia standard, ma sufficientemente flessibile da prendere in considerazione alcuni aspetti pratici e dinamici della diagnosi. I concetti di “legato a una localizzazione” e di “criptogenico”, ritenuti non chiari, sono stati sostituiti rispettivamente con “focale” e “probabilmente sintomatica” ed è stato proposto uno schema su 5 livelli o assi:

- l'asse I riporta la descrizione fenomenologica delle sintomatologia ictale e utilizza un glossario standard della terminologia descrittiva indipendente da altri fattori come l'EEG e l'eziologia (Blume 2001):
- l'asse II riporta il tipo o i tipi di crisi presentati dal paziente. A questo proposito viene individuata una lista di crisi che prevede una distinzione in crisi autolimitate e continue (SE), a loro volta classicamente distinte in generalizzate e focali. E', inoltre, indicata la localizzazione per le crisi focali e i fattori scatenanti per le crisi riflesse (vedi appendice 1);
- l'asse III riporta la diagnosi sindromica che deriva da una lista di sindromi epilettiche accettate e riconosciute (vedi appendice 2). E' specificato che una diagnosi sindromica non è sempre possibile in tutti i casi e che nella lista sono identificate alcune condizioni in cui la presenza di crisi non implica di per sé la diagnosi di epilessia (per esempio crisi neonatali benigne, crisi febbrili). Viene sottolineata, inoltre, la presenza di sindromi ancora in discussione o in corso di definizione;
- l'asse IV riporta, quando è conosciuta, l'eziologia derivata da una lista di malattie specifiche frequentemente associate alle crisi e sindromi epilettiche (vedi appendice 3);
- l'asse V, tuttora in fase di preparazione, riporta il grado di compromissione causato dalla condizione epilettica. Il riferimento attuale è quello derivato dallo schema proposto dal WHO ICIDH.

## Epidemiologia

### Incidenza

Nei paesi industrializzati, l'incidenza delle prime crisi non provocate aggiustata per età è compresa tra 18,9 e 69,5 su 100.000 (gli studi più recenti mostrano valori più alti).

L'incidenza di epilessia è compresa tra 24 e 53 per 100.000 con un'incidenza cumulativa all'età di 80 anni compresa tra 1,7% e 3,1%.

L'incidenza dell'epilessia e delle crisi non provocate è più alta nel primo anno di vita, poi decresce e si riduce durante l'adolescenza, rimanendo relativamente stabile durante l'età adulta per poi crescere di nuovo nell'età avanzata (Hauser 1997, Jallon 2002, Forsgren 2005). Questo tipo di distribuzione è anche tipico delle crisi acute sintomatiche, il cui rischio durante la vita è del 3,6% (Annegers 1995). Le crisi focali sono il disturbo neurologico più frequente nell'età pediatrica e interessano il 5% dei bambini entro il terzo anno di vita. Studi di popolazione sui bambini con epilessia, nei paesi industrializzati, riportano tassi d'incidenza compresi tra il 41 e il 50 per 100.000 (Berg 1990).

Riguardo al genere, alcuni studi riportano tassi d'incidenza per le prime crisi e l'epilessia maggiori nel maschio che nella femmina (rapporto 1,2-1,7). Vi sarebbero anche alcune differenze per gruppo etnico, rilevate soprattutto per gli stati epilettici (SE). Tuttavia, molti degli studi effettuati sono troppo complicati da fattori socioeconomici e le reali differenze legate sia al genere sia al gruppo

etnico non sono ancora spiegabili in termini di fattori di rischio specifici per la malattia. L'incidenza annua degli episodi di SE varia a seconda delle casistiche tra 9,9 e 41 per 100.000 abitanti. Anche per gli SE, la maggior parte degli studi è concorde nell'indicare una maggiore incidenza nella popolazione sopra i 60 anni (da 54 a 86 per 100.000). L'incidenza degli SE sembra essere cresciuta per l'aumento dei casi nell'anziano e degli SE mioclonici associati a un danno cerebrale anossico dopo un arresto cardiaco (De Lorenzo 1992, Logriscino 2001).

## Prevalenza

La prevalenza è una misura epidemiologica che rappresenta la cronicità dell'epilessia nella popolazione. Nella maggior parte degli studi, la prevalenza nell'arco dell'esistenza (*life-prevalence*) esprime il numero dei pazienti con epilessia sia attiva sia in remissione.

Nei paesi industrializzati la prevalenza dell'epilessia attiva è compresa tra il 3,5 e 10,7 per 1.000 con una prevalenza puntuale (*point-prevalence*) compresa tra 3,7 e 8.

## Eziologia

L'accertamento dei casi e la conoscenza della malattia varia da paese a paese in relazione al sistema sanitario in cui l'indagine è condotta. Non sempre la causa della malattia è riportata, poiché stabilirla potrebbe richiedere indagini strumentali a volte non disponibili. Per questo motivo, i casi d'epilessia attribuibili ai vari fattori eziologici variano considerevolmente secondo l'area geografica in cui viene condotto lo studio e l'età dei casi accertati.

I casi di epilessia a insorgenza in età infantile hanno prevalentemente un'eziologia genetica o sono secondari alla presenza di un danno cerebrale dovuto a lesioni cerebrali occorse in epoca pre o peri natale, a infezioni del sistema nervoso centrale, ad anomalie cromosomiche o ad anomalie dello sviluppo corticale e a disturbi neuroectodermici (Ottman 1997, Guerrini 2006).

Potrebbe avvalorare l'ipotesi genetica il rilievo che il 10% dei soggetti tra i 7 e 19 anni con crisi epilettiche presenta fotosensibilità (Quirk 1995).

Fino ai 3-4 anni di vita, la causa che induce più frequentemente crisi epilettiche è la febbre, mentre nell'età adulta e nell'anziano sono i traumi e l'ictus: l'aumentata incidenza di malattie cerebrovascolari e degenerative è, probabilmente, correlata a quella di crisi epilettiche e di epilessia in quest'età. La malattia cerebrovascolare è la causa più frequente di epilessia dopo i 35 anni (Camillo 2004); la percentuale di pazienti con crisi dopo un ictus varia dal 2% al 4% ed è maggiore nei pazienti che hanno crisi tardive. Si stima che il rischio di sviluppare un'epilessia cronica dopo le crisi focali sia del 2-7%. Le CF prolungate sono un fattore di rischio per lo sviluppo, in età giovanile e adulta, di un'epilessia temporale associata a sclerosi mesiale temporale (Annegers 1987, Sagars 1987). Bisogna, inoltre, ricordare che, in età infantile, la febbre può essere un fattore scatenante di vere crisi epilettiche, condizione clinica diversa da quella delle CF.

Negli adulti, invece, fattori di rischio importanti sono l'abuso di alcol o, per converso, la sua sospensione, le intossicazioni da farmaci o droghe (Zaccara 1990) e il trauma cranico. In uno studio di popolazione, della durata di 30 anni, su pazienti con trauma cranico non fatale senza preceden-

te storia di epilessia o successivi traumi, il rischio di sviluppare l'epilessia era del 2,1% per i pazienti con trauma cranico lieve, del 4,2% nei pazienti con trauma cranico moderato e fino al 16,7% in quelli con trauma cranico grave. Il maggior fattore di rischio per lo sviluppo di crisi tardive era la presenza di una contusione cerebrale o di un ematoma subdurale; fattori predittivi meno significativi erano la presenza di una prolungata perdita di coscienza e di una frattura cranica con avvallamento osseo (Annegers 1998).

## Prognosi

Il rischio che si verifichi una nuova crisi dopo una prima non provocata, non è trascurabile (Elwes 1985, Hart 1990, FIRST 1993, Forsgren 1996, Cockerell 1997) anche se i farmaci anti epilettici appaiono in grado di ridurlo. Nel complesso, la prognosi dell'epilessia riguardo al controllo delle crisi dopo il trattamento farmacologico è buona e la maggioranza dei pazienti riesce a ottenere una remissione prolungata (Kwan 2004). In alcuni casi è possibile sospendere il trattamento, ma i fattori di rischio per una ricaduta non sono identificati completamente (Tennison 1994, Braathen 1997, Sirven 2001): vi sono sindromi epilettiche a prognosi buona, altre a prognosi incerta o cattiva e la percentuale di pazienti che ha ancora crisi nonostante il trattamento farmacologico è tutt'altro che trascurabile, aggirandosi intorno al 30-40%. Tra i fattori più frequentemente associati allo sviluppo di farmacoresistenza vi sono la durata della malattia, l'età precoce d'insorgenza, l'eziologia e il tipo di sindrome (le epilessie idiopatiche hanno una prognosi migliore), la presenza di una lesione cerebrale strutturale e la sua localizzazione (l'epilessia del lobo temporale associata a sclerosi mesiale temporale o ad altra lesione strutturale ha una prognosi peggiore) (Semah 1998). Il tipo di sindrome ha un ruolo importante anche per quanto riguarda la possibilità di sospendere il trattamento dopo la remissione delle crisi.

## Mortalità

Studi di popolazione indicano che le persone con epilessia hanno una maggiore mortalità rispetto a quelle senza epilessia. In alcuni è riportato un rapporto standardizzato di mortalità (*Standardized Mortality Ratio*, SMR) maggiore o uguale a 8. Tale rapporto è maggiore nelle epilessie croniche e nelle epilessie associate a una lesione encefalica, ma è lievemente più alto (SMR 1,6) anche nelle epilessie idiopatiche. Rispetto alla popolazione generale, le cause di morte più frequenti nelle persone con epilessia sono i traumi, i suicidi, le polmoniti e le crisi stesse. La mortalità attribuibile di per sé allo SE è il 2%. In questi casi, non è dimostrata una diversa mortalità in base alla sintomatologia delle crisi, ma è comunemente ammesso che la morbilità sia maggiore per lo SE generalizzato convulsivo (SEGC). Fattori prognostici sfavorevoli sono la durata maggiore di un'ora, l'eziologia anossica e l'età avanzata (Logroscino 2001).

Nei pazienti con epilessia, specialmente nei più gravi, è anche più frequente la morte improvvisa (*sudden death in epilepsy*, SUDEP) non correlabile, cioè, direttamente alle crisi (Nashef 1995, Mohanraj 2006).

## Diagnosi e protocolli d'assistenza per i pazienti con crisi epilettiche

Nel sospetto di un'epilessia, vi sono due importanti passi da effettuare per accertare la diagnosi:

- stabilire il tipo di crisi presentate dal paziente e inquadrare la sindrome;
- definirne la causa.

### Stabilire se si tratta di crisi epilettiche

Il primo passo verso la diagnosi è quello di stabilire se l'evento clinico sia compatibile con una crisi epilettica. Una storia accurata, ottenuta interrogando il paziente o un testimone, fornisce informazioni preziose per la diagnosi e i medici di medicina generale, i pediatri di famiglia, i medici dell'emergenza territoriale e dell'accettazione ospedaliera, gli infermieri professionali e tutto il personale sanitario hanno un ruolo unico nel raccogliere questi dati.

Distinguere una crisi epilettica da un evento non epilettico, in particolare una sincope o una crisi psicogena, non è sempre facile. Una sincope può essere associata a scosse miocloniche, versione degli occhi verso l'alto e brevi automatismi (Van Donselaar 1989, Hoefnagels 1991, Theodore 1994, Lempert 1994, Dunn 2005) e le crisi psicogene possono imitare molto bene una crisi epilettica (Williamson 1985, Meierkord 1991, Andriola 1999, Irwin 2000, Benbadis 2000).

D'altra parte, anche una crisi epilettica può mostrare una sintomatologia simile alla sincope, sintomi bizzarri che mimano una crisi psicogena o che possono essere associati ad altri disturbi come l'emicrania (Panayiotopoulos 1999, Hamiwka 2007). L'appendice 4 riporta le principali condizioni che possono entrare in diagnosi differenziale con l'epilessia.

### Assistere una persona durante una crisi epilettica

Il gruppo di lavoro di queste linee guida ritiene necessario che il personale sanitario sappia riconoscere e gestire una crisi epilettica. Ancora oggi su una persona con crisi epilettica generalizzata tonico-clonica sono effettuate manovre non adeguate che includono il tentativo di contenere le convulsioni con la forza o di aprire la bocca durante la fase d'irrigidimento tonico per introdurre qualcosa tra i denti oppure la somministrazione non necessaria di farmaci, eccetera.

In questo documento sono raccomandate le principali azioni necessarie per l'assistenza immediata. E', inoltre, opportuno che il personale sanitario riconosca se, dopo la crisi, la persona abbia difficoltà respiratorie o circolatorie e sappia applicare le manovre del *Basic Life Support* (BLS) (de La Torre 2001, Phillips 2001).

In caso di crisi di assenza o parziali complesse non occorrono soccorsi speciali. Le assenze sono in genere brevi e basta rimanere accanto alla persona per controllare che riprenda il contatto con l'ambiente e per poter descrivere, in seguito, quanto avvenuto. In caso di crisi parziali complesse, può essere necessario interagire con la persona allontanandola da luoghi pericolosi e proteggendola, finché non abbia ripreso coscienza.

L'attivazione dell'emergenza è necessaria se la crisi avviene in corso di una malattia o di danno cerebrale acuto, se si verificano lesioni, se la crisi dura più a lungo dell'atteso (una crisi tonico-clonica termina entro 2-3 minuti), se le crisi si ripetono e se la persona non riprende conoscenza tra una crisi e l'altra (per più di 5 minuti).

In un paziente con epilessia nota, in cui la crisi termina spontaneamente, non è necessario, in genere, il ricovero ospedaliero. In caso di prima crisi, data la variabilità di condizioni che sottendono l'evento, è opportuno che il percorso diagnostico terapeutico sia gestito da un neurologo (Beghi 2006).

## Definire il tipo di crisi e i fattori precipitanti

Le crisi epilettiche si possono presentare in modo drammatico o subdolo, essere autolimitate, continue, isolate o ricorrere a breve distanza. Crisi epilettiche minori come le assenze, le crisi mio-cloniche e alcune crisi focali possono non essere diagnosticate per molti anni o essere considerate dal paziente e dai suoi familiari eventi non patologici. Al contrario, una crisi maggiore, come quella generalizzata tonico-clonica, viene sottoposta precocemente all'attenzione del medico.

La richiesta di descrivere le crisi deve prevedere domande su:

- i sintomi preictali, incluse le variazioni affettive e del comportamento prima della crisi;
- le sensazioni soggettive del paziente (aura);
- i sintomi vocali (stridore o pianto, emissione di parole rallentate, frasi deformate);
- i sintomi motori (versione della testa o degli occhi, tipo di postura, presenza di scosse o d'irrigidimento, automatismi, movimenti focali o generalizzati);
- il tipo di respirazione (variazioni della frequenza e ampiezza, arresto, cianosi);
- le variazioni autonome (dilatazione pupillare, ipersalivazione, variazioni nella frequenza cardiaca, pallore, vomito);
- le variazioni del livello di coscienza;
- i fenomeni allucinatori (visivi e psichici);
- le alterazioni cognitive (linguaggio).

Altri elementi da annotare sono i sintomi postictali, che comprendono l'eventuale amnesia per l'evento, la confusione, lo stato di sopore o di sonnolenza, la cefalea e i dolori muscolari, le paralisi transitorie (di Todd), la nausea o il vomito e l'incontinenza sfinterica.

Oltre alla descrizione delle crisi, sono da considerare le notizie che riguardano l'età, i rapporti con il ciclo sonno/veglia, i sintomi e le condizioni associate (per esempio febbre, infezioni, traumi, disidratazione, ipertensione) e i fattori scatenanti le crisi (per esempio privazione di sonno, intossicazioni, stimolazione fottica e altri stimoli ambientali) (Dam 1985, Canevini 1992, Acharaya 1997, Hamer 2000, Hirtz 2000).

## Definire il tipo di sindrome e l'eziologia

La diagnosi di una sindrome epilettica può consentire ipotesi sulla prognosi a breve e lungo ter-

mine e fornire le basi per lo studio dei fattori eziologici, della storia naturale e del trattamento del disturbo (OREp 1996, Watanabe 1996, Berg 1999 e 2000).

Oltre al tipo di crisi, altri elementi da indagare per definire l'eziologia e il tipo di sindrome sono:

- **L'età d'esordio:** certe crisi come quelle di assenza e le mioclonie si associano alle sindromi generalizzate idiopatiche e sono caratteristiche dell'età infantile; altre crisi, come gli spasmi, sono esclusive dei bambini molto piccoli. Sempre nei bambini, l'età è un fattore essenziale nel determinare le caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche dell'epilessia. Le epilessie che iniziano nei bambini molto piccoli possono essere difficilmente classificabili fin dall'esordio e, in molti casi, si può arrivare a una diagnosi sindromica solo valutando l'evoluzione nell'arco di diversi mesi o anni;
- **la storia familiare:** è accertato un maggior rischio di epilessia nei familiari e in alcune malattie a ereditarietà mendeliana l'epilessia può essere il sintomo principale;
- **il tipo e il livello di sviluppo fisico e neurologico:** nel bambino la comparsa di un arresto o di una regressione o, viceversa, la preesistente storia di ritardo o di altri disturbi neurologici, orienta per un'eziologia sintomatica. Al contrario, la presenza di un'anamnesi personale negativa e di un esame obiettivo generale e neurologico normale sono elementi a favore della diagnosi di un'epilessia idiopatica. Si deve anche ricordare l'importanza dell'esame obiettivo generale, che deve includere necessariamente la valutazione del fenotipo, l'esame oculare, della cute e degli annessi cutanei (alla ricerca di alterazioni discromiche e dismorfiche il cui rilievo può indicare la presenza di una sindrome neuroectodermica); esso dovrebbe essere sempre ripetuto nel tempo, poiché alcuni segni specifici potrebbero comparire in età successive;
- **il comportamento e lo stato clinico all'inizio delle crisi:** va inclusa l'eventuale presenza di fattori che possono aver provocato la crisi.

## Comunicare la diagnosi

In accordo con altre linee guida (NICE) il gruppo di lavoro di questo documento concorda che la comunicazione della diagnosi sia uno degli elementi più importanti e ritiene che debbano essere fornite informazioni essenziali che includano la spiegazione di cosa sia l'epilessia, del suo trattamento farmacologico, delle eventuali precauzioni e dei principi legislativi che regolano, per esempio, la sicurezza sul lavoro, la patente di guida, eccetera. Anche in questo caso le informazioni ritenute necessarie, anche dopo discussione con alcuni pazienti con epilessia, sono riportate in una raccomandazione che dovrebbe essere utilizzata come *check-list*.

Le informazioni dovrebbero essere fornite quando la diagnosi è certa.

La forma, il linguaggio e il modo devono essere scelti in relazione alle necessità individuali, considerando sempre il contesto, l'età, il sesso, la cultura e i fattori psicologici.

A questa fase di comunicazione deve essere concesso il tempo adeguato per rispondere anche alle domande del paziente.

Si può consigliare, se opportuno, la consultazione di guide per pazienti o siti internet di qualità (per esempio il sito web della ILAE, della LICE, dell'IBE e dell'AICE).

## Sintesi e raccomandazioni

### Sintesi 1

Lo scopo di queste linee guida è quello di fornire agli operatori sanitari e ai pazienti un accesso rapido alle informazioni sull'epilessia. Il giudizio ultimo nel singolo caso deve essere sempre emesso alla luce dei dati clinici presentati e delle opzioni diagnostiche e terapeutiche disponibili in quel momento.

### Sintesi 2

Le raccomandazioni riportate sono state classificate con un grado di prova e forza della raccomandazione espressi, rispettivamente, in quattro livelli con numeri romani e in tre livelli in lettere da A a C. Le prove di rango più elevato derivano da studi con una probabilità molto bassa di errori (per esempio studi di classe I: RCT con un numero ridotto di falsi positivi e negativi e/o metanalisi e revisioni sistematiche di RCT adeguatamente eseguiti). Studi con crescente probabilità di errori, per disegno o conduzione, sono considerati di rango minore (II o III). Agli studi non analitici (*case report* o serie di casi) e alle opinioni degli esperti è attribuito un livello di prova ancora minore (IV). E' bene ricordare che, in EBM, nel caso manchino studi controllati, la forza della raccomandazione sarà minore, ma ciò non implica che questo debba riflettere un comportamento da trascurare. La mancanza di studi controllati su uno specifico quesito non è sempre dovuta alla sua non rilevanza. Un comportamento chiaro e soddisfacente non ha sempre bisogno di uno studio controllato per dimostrare la sua utilità. D'altra parte, la mancanza di RCT per una terapia dubbia può riflettere la difficoltà di organizzazione o di finanziamenti per l'esecuzione dello studio. Si consiglia, anche, di seguire le raccomandazioni riportate in modo critico, annotando di volta in volta se e perché una singola raccomandazione viene disattesa e l'eventuale esito. Le informazioni derivanti da questa verifica potranno essere inviate al gruppo di lavoro di queste linee guida e contribuiranno in maniera significativa al processo di revisione continua delle conoscenze.

#### Raccomandazione 1

**E' bene che il personale sanitario conosca i principi della medicina basata sulle prove scientifiche (EBM: Evidence Based Medicine) e dell'applicazione delle linee guida basate su questo tipo di processo.**

#### Raccomandazione C, basata su prove di livello IV

### Sintesi 3

La diagnosi di crisi epilettica è, prima di tutto, clinica e, in assenza di un'osservazione diretta, si basa sulla descrizione del disturbo ictale riferita dal paziente o da un testimone. A volte, può essere difficile fare una diagnosi corretta, poiché diverse condizioni possono simulare una crisi epilettica e, viceversa, il racconto di una crisi epilettica può essere simile a quello di un evento non epilettico (sincope, aura emicranica, crisi psicogena).

**Raccomandazione 2**

Nel sospetto di crisi epilettiche è indicato che il medico di medicina generale, il pediatra di famiglia, il personale dei mezzi di soccorso, i medici dell'emergenza territoriale e dell'accettazione ospedaliera raccolgano dal paziente e/o dai testimoni delle crisi le informazioni utili a una diagnosi differenziale precoce e alla definizione del tipo di disturbo.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

I principi generali di comportamento per l'assistenza durante una crisi tonico-clonica generalizzata sono specificati dal gruppo di lavoro di questa linea guida nelle raccomandazioni sotto riportate.

**Raccomandazione 3**

Durante una crisi tonico-clonica generalizzata è indicato:

- proteggere il soggetto da eventuali lesioni della testa e del corpo, togliere eventuali occhiali e allontanare gli oggetti pericolosi;
- favorire la respirazione slacciando gli indumenti stretti;
- rimanere vicino per aiutare e osservare per descrivere la crisi e la sua durata;
- non cercare di rialzare la persona o modificarne la posizione, contenere le convulsioni, aprire la bocca forza, introdurre qualcosa tra i denti, dare da bere, praticare la respirazione artificiale.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III****Raccomandazione 4**

Dopo una crisi tonico-clonica generalizzata è indicato:

- posizionare il soggetto su un fianco per favorire la fuoriuscita dalla bocca di saliva e vomito;
- togliere dalla cavità orale eventuali impedimenti alla respirazione;
- restare accanto al soggetto finché è confuso e proteggerlo;
- non somministrare farmaci se la crisi si risolve spontaneamente e, in generale, non somministrare niente per bocca, finché il soggetto non abbia riacquisito piena coscienza;
- rassicurare utilizzando calma, persuasione, gentilezza e sostegno psicologico.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III****Sintesi 4**

Le crisi di assenza e parziali di solito non richiedono soccorsi speciali o somministrazione di farmaci. Occorre ricordare che:

- le assenze sono brevi ed è sufficiente rimanere accanto al soggetto per controllare che si risolvano spontaneamente e poterle poi descrivere;
- in caso di crisi parziali complesse può essere necessario interagire con il soggetto allontanandolo da luoghi pericolosi e proteggendolo finché non ha ripreso coscienza o si avvertono situazioni potenzialmente pericolose;
- non si deve gridare o scuotere il soggetto per farlo riprendere.

### **Raccomandazione 5**

**Le crisi epilettiche di solito cessano spontaneamente dopo pochi minuti e l'attivazione di un intervento di emergenza è indicato solo se:**

- **si tratta di una prima crisi tonico-clonica o la crisi si verifica nel corso di un evento acuto definito o sospetto, come trauma cranico, ictus o malattia infettiva;**
- **la crisi convulsiva dura più a lungo del previsto (2-3 minuti);**
- **il soggetto tarda (>5 minuti) a riprendere conoscenza;**
- **le crisi si ripetono;**
- **il soggetto si è procurato lesioni;**
- **il soggetto ha difficoltà respiratorie o circolatorie.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 6**

**E' indicato che il personale sanitario conosca i principi del *Basic Life Support* (BLS) e dell'utilizzo dei farmaci in situazioni acute e che sappia assistere una persona con crisi epilettiche.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

## **Sintesi 5**

In caso di crisi epilettiche, il ricovero non è necessario, a meno che si sospetti che le crisi siano sintomatiche di un danno cerebrale acuto e/o vi siano altri legati alla situazione clinica o sociale del paziente.

### **Raccomandazione 7**

**All'esordio di crisi epilettiche è indicato affidare diagnosi e terapia iniziali a un neurologo dell'adulto o del bambino con esperienza e aggiornamento continuo specifici sull'epilessia.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

**Raccomandazione 8**

E' indicato classificare le crisi e, ove possibile, la sindrome epilettica attraverso uno schema diagnostico che consideri i seguenti elementi.

**Anamnesi con il paziente**

- frequenza delle crisi;
- circostanze, fattori scatenanti ed eventi morbosi acuti (per esempio traumi cranici, intossicazioni, iperpiressia, malattie o stati di malessere in corso, deprivazione di sonno);
- sintomi prima e durante la crisi (per esempio aeree sensoriali o psichiche, disturbi di coscienza);
- durata dei sintomi ictali;
- sintomi successivi alle crisi (per esempio amnesia dell'evento, confusione, sopore, sonnolenza, cefalea, dolori muscolari, paralisi postcritica di Todd, nausea o vomito);
- eventuali traumi, morso della lingua e incontinenza.

**Anamnesi con il testimone**

- frequenza delle crisi;
- descrizione accurata di quanto osservato prima e durante la crisi (per esempio comportamento, responsività, fenomeni motori, vocalizzazione, colorito cutaneo, frequenza del respiro e del polso);
- descrizione accurata dei segni e del comportamento successivo alle crisi (per esempio amnesia dell'evento, confusione, sopore, sonnolenza, cefalea, dolori muscolari, paralisi postcritica di Todd, nausea o vomito).

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II****Raccomandazione 9**

E' indicato che l'anamnesi con il paziente e/o una persona informata comprenda i seguenti dati:

- età, genere;
- storia familiare;
- storia personale di sofferenza o infezioni prenatali o perinatali;
- tappe e livello dello sviluppo fisico e neurologico;
- età d'esordio delle crisi e storia medica precedente, che includa precedenti CF, infezioni del sistema nervoso, traumi cranici e altre malattie neurologiche e sistemiche;
- comportamento, anamnesi psichiatrica, storia sociale;
- uso di alcol e farmaci.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 10**

**E' indicato che la ricerca dei segni, nell'esame obiettivo, comprenda la valutazione di:**

- stato mentale e cognitivo o altri segni espressione di un disturbo neurologico (per eventuale crisi epilettica sintomatica);
- aspetto fenotipico del soggetto (che può indirizzare verso una sindrome genetica), con inclusione dell'esame oculare, della cute e degli annessi cutanei (alla ricerca di alterazioni discromiche o dismorfiche). Nell'infanzia, fenotipo e segni cutanei devo essere rivalutati nel tempo.

### **Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 11**

**E' indicato dare ai pazienti epilettici adeguate informazioni circa il tipo delle loro crisi o sindrome epilettica; esse devono riguardare:**

- epilessia in generale;
- opzioni diagnostiche e terapeutiche;
- farmaci (efficacia, effetti avversi e cause di mancata risposta alla terapia);
- tipo di crisi, fattori scatenanti e loro controllo;
- gestione dell'assistenza e tipo di cure;
- gestione dei rischi;
- primo intervento, sicurezza e prevenzione dei traumi a casa, a scuola e sul luogo di lavoro;
- aspetti psicologici;
- sicurezza sociale, benefici, aiuti e servizi (aspetti assicurativi e facilitazioni sanitarie);
- studio e cura della salute a scuola;
- impiego e vita indipendente per gli adulti;
- invito a non nascondere la malattia al lavoro, se rilevante per la sicurezza;
- sicurezza sulla strada e alla guida di veicoli;
- prognosi;
- possibili opzioni terapeutiche alternative, in caso di resistenza alla farmacoterapia;
- rischio di morte improvvisa (SUDEP);
- pericolosità e modalità di intervento nelle crisi subentranti o nello stato di male epilettico;
- stile di vita, tempo libero e aspetti sociali, uso di sostanze a scopo ricreativo (come l'alcol), attività sessuale, contraccezione, privazione di sonno;
- pianificazione familiare e gravidanza.

### **Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

## Bibliografia

- Acharaya JN et al. Seizure symptomatology in infants with localization related epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 189-96.
- Andriola MR et al. Pseudoseizures and other non-epileptic paroxysmal disorders. *Neurology* 1999; 53: 589-95.
- Annegers JF et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493-98.
- Annegers JF et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36: 327-33.
- Annegers JF et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1998; 30: 683-89.
- Benbadis SR et al. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*, 2000; 9: 280-81.
- Beghi et al. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: S2-8.
- Berg AT et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a metanalytic review. *J Pediatr* 1990; 116: 329-37.
- Berg AT et al. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia* 1999, 40: 439-44.
- Berg AT et al. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia* 2000; 41: 1269-75.
- Blume WT et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-18.
- Braathen G et al. Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for prediction of outcome. *Epilepsia* 1997; 38: 561-69.
- Canevini MP et al. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz: clinical observations in 60 patients. *Seizure* 1992; 1: 291-98.
- Camillo O et al. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 1769-75.
- Cockerell OC et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997; 38: 31-46.
- Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
- Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-96.
- Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League against Epilepsy. The epidemiology of the epilepsies: future directions. *Epilepsia* 1997; 38: 614-18.
- Dam AM et al. Late-onset epilepsy: etiologies, types of seizure, and value of clinical investigation, EEG and computerised tomography scan. *Epilepsia* 1985; 26: 227-31.

- de Latorre F et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Advanced Life Support. A statement from the Advanced Life Support Working Group and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 2001; 48: 211-21.
- Dunn MJ et al. Early management of adults with an uncomplicated first generalised seizure. *Emerg Med J* 2005; 22: 237-42.
- De Lorenzo RJ et al. Status epilepticus in children, adults and the elderly. *Epilepsia* 1992; 33: S15-25.
- Elwes RD et al. Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure. *Lancet* 1985; 2: 752-53.
- Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: Report of the ILAE Task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
- First Seizure Trial (FIRST) Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 43: 478-83.
- Forsgren L et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37: 224-29.
- Forsgren L et al. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 245-53.
- Glaser T et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1-27.
- Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
- Hamer HM et al. Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia* 1999; 40: 837-44.
- Hamiwka LD et al. Diagnostic inaccuracy in children referred with “first seizure”: role for a first seizure clinic. *Epilepsia* 2007; 48: 1062-66.
- Hart YM et al. National general practice study of epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990; 336: 1271-74.
- Hauser WA. Incidence and prevalence. In *Epilepsy: a comprehensive textbook*, Engel J, Pedley TA (Eds). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 47-57.
- Hirtz D et al. Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2000; 55: 616-23.
- Hoefnagels WA et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991; 238: 39-43.
- Irwin K et al. Psychogenic non-epileptic seizures: management and prognosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 474-78.
- Jallon P. Epilepsy and epileptic disorders an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology. *Epileptic Disord* 2002; 4: 11-13.
- Kwan P et al. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1376-81.

- Lempert T et al. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994; 36: 233-37.
- Logroscino G et al. Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 1031-35.
- Meierkord H et al. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology* 1991; 41: 1643-46.
- Mohanraj R et al. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 481-87.
- Nashef L et al. Incidence of sudden unexpected death in an out-patient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 462-64.
- Osservatorio Regionale per l'Epilessia (OREp) Lombardia. ILAE classification of epilepsies: its applicability and practical value of different diagnostic criteria. *Epilepsia* 1996; 37: 1051-59.
- Ottman R Family studies In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*, Engel J, Pedley TA (Eds), Lippincott-Raven Publ 1997; 177-83.
- Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord* 1999; 1: 205-16.
- Phillips B et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Basic Paediatric Life Support. A statement from the Paediatric Life Support Working Group and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 2001; 48: 223-29.
- Quirk JA et al. Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 260-67.
- Sagar H et al. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol* 1987; 22: 334-40.
- Semah F et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256-62.
- Sirven JI et al. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 3: CD001902.
- Tennison M et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six week and nine month taper period. *N Engl J Med* 1994; 330: 1407-10.
- Theodore WH et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994; 44: 1403-07.
- Van Donselaar CA et al. Reliability of the diagnosis of first seizure. *Neurology* 1989; 39: 267-71.
- Watanabe K. Recent advances and some problems in the delineation of epileptic syndromes in children. *Brain Dev* 1996; 18: 423-37.
- Williamson PD et al. Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Ann Neurol* 1985; 18: 497-504.
- Zaccara G et al. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures. *Drug Saf* 1990; 5: 109-51.
- Zinnie CD et al. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-49.

## Siti web di rilevanza

American Academy of Neurology (AAN).

<http://www.aan.com/professionals/index.cfm?a=0&fc=1#>

American Academy of Pediatrics (AAP). <http://www.aap.org/>

Associazione italiana contro l'epilessia (AICE). <http://www2.comune.bologna.it/aice/aice.htm>

<http://www.sanita.toscana.it/parliamodi/cartaservizi/osservatorio-regionale-servizisanitari>.

International League Against Epilepsy (ILAE). <http://www.ilae-epilepsy.org/>

International Bureau for Epilepsy (IBE). <http://www.ibe-epilepsy.org/>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. October 2004; <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG020> Programma nazionale per le linee guida.

Manuale metodologico 2002. [http://www.pnlg.it/doc/Manuale\\_PNLG.pdf](http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf)

Pub Med database. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Servizio Sanitario della Toscana. <http://www.aicetoscana.com/>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. April 2003; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>

The Cochrane Library database. <http://www.cochrane.org/>

## Indagini neurofisiologiche

### Elettroencefalogramma (EEG)

L'EEG è una tecnica diagnostica diffusamente applicata nei pazienti con il sospetto clinico di crisi epilettiche, con l'obiettivo di differenziare queste da altre manifestazioni non epilettiche (Fowle 2000). Può essere d'aiuto nell'individuare la presenza di un'encefalopatia (metabolica, infettiva, degenerativa) o di un difetto di maturazione cerebrale, utile per l'inquadramento eziologico della crisi. Nei casi in cui la clinica sia suggestiva per crisi di natura epilettica, l'EEG permette di confermare la diagnosi in un alto numero di casi. Se il sospetto è orientato verso manifestazioni non epilettiche, in particolare una sincope, l'EEG sarà scarsamente informativo, se non disinformativo, per la diagnosi, a causa del rischio di rilevare anomalie anche in soggetti non epilettici. Per questo motivo l'esame è sconsigliato nei casi di sincope (Goodin 1984).

L'esame standard consiste in una registrazione della durata di circa 30 minuti in stato di veglia quieta. Si impiegano due procedure di attivazione denominate iperventilazione (HP) e stimolazione luminosa intermittente (SLI). Durante l'HP, il paziente è invitato a respirare con una frequenza maggiore per 3 minuti. Le crisi di assenza sono indotte da questa procedura. La SLI è effettuata ponendo davanti agli occhi del paziente (a distanza di 30 cm circa) una lampada che genera sequenze di *flash*, con ciascuna sequenza di durata pari a 5 sec a occhi aperti seguiti da 5 sec con occhi chiusi. Le frequenze ideali sono 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 60, 50, 40, 30, 25. La SLI serve per valutare la presenza di una risposta fotoparossistica (epilessie fotosensibili).

Studi in età adulta (King 1998) e pediatrica (Camfield 2000, Jan 2002) hanno mostrato che l'EEG

standard ha una sensibilità tra il 26% e il 59% nel rilevare la comparsa di attività parossistica nei pazienti con sospetto di epilessia e, anche se l'EEG può essere alterato in una popolazione di soggetti senza manifestazioni cliniche di epilessia, nei pazienti con sospette crisi non epilettiche la specificità dell'esame per la diagnosi di epilessia è comunque alta (78-98%).

Sono possibili anche falsi positivi, in quanto lo 0,5%-4% della popolazione che non ha mai avuto crisi epilettiche può avere un'attività EEG di tipo epilettiforme, soprattutto se sono presenti disturbi dello sviluppo, malattie psichiatriche e altre patologie neurologiche (Bridgers 1987, Gregory 1993, Shinnar 1994, Beghi 2006).

E' opportuno ricordare che un EEG standard normale non esclude la diagnosi di epilessia. Nel caso in cui l'EEG standard non sia d'ausilio per porre una diagnosi probabile o certa di epilessia, si rendono necessarie altre metodiche di registrazione per aumentare il contenuto informativo dell'indagine. Queste comprendono la registrazione di EEG seriatì durante sonno o dopo deprivazione di sonno (Salinsky 1987, Roupakiotis 2000, Flink 2002). Nei bambini, la registrazione durante il sonno rappresenta la prassi comune della conduzione dell'esame.

Cruciale per aumentare la sensibilità dell'EEG standard è eseguire l'esame a breve distanza di tempo dalla prima crisi (la sensibilità aumenta fino al 90% se l'esame è eseguito entro le prime 24-48 ore e comunque nelle prime 4 settimane). Il valore prognostico dell'EEG standard nel prevedere il rischio di sviluppo d'epilessia dopo una prima crisi è alto (Kim 2006). Nei bambini, l'EEG mostra anomalie con maggior frequenza rispetto agli adulti (Berg 1991). La presenza di anomalie generalizzate si associa a un maggior rischio di ricaduta, rispetto alla presenza di anomalie focali (Gilbert 2003).

Una volta diagnosticata l'epilessia, l'EEG andrebbe ripetuto solo se vi è un'indicazione clinica precisa, suggerita, per esempio, dalla variazione della frequenza o del tipo di crisi o dalla comparsa di altri sintomi soprattutto di tipo cognitivo o psichico. L'EEG risulta scarsamente utile nel valutare l'efficacia dei FAE sull'attività parossistica intercritica. Fanno eccezione l'epilessia con assenze e alcune encefalopatie epilettiche dell'infanzia.

Il valore prognostico dell'EEG in caso di sospensione della terapia è controverso. Nei pazienti affetti da epilessie generalizzate potrebbero essere utili alcuni controlli dell'EEG durante la progressiva sospensione della terapia, in quanto la ricomparsa di anomalie parossistiche specifiche indicherebbe una maggiore probabilità di ricaduta; nei pazienti affetti da epilessie con crisi parziali, i controlli dell'EEG non forniscono, in genere, informazioni utili (MRCADW Study Group 1993, Tennison 1994, Tinuper 1996, Braathen 1997, Ranganathan 2006).

## **EEG e Long Term Video-EEG Monitoring**

Nei casi in cui la clinica e l'EEG standard non siano sufficienti per definire una diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non epilettiche, è necessario documentare l'evento critico mediante *Long Term Video-EEG Monitoring* (LTVEM).

La metodica consiste nella simultanea registrazione video ed EEG (VEEG) del paziente 24h/24, per una durata variabile da 1 a 15 giorni circa, consentendo di acquisire il dato clinico insieme a quello neurofisiologico.

Lo studio dettagliato delle caratteristiche elettrocliniche delle crisi registrate mediante monitoraggio VEEG ha molteplici indicazioni e, pertanto, è attualmente utilizzato per:

- la diagnostica differenziale tra crisi epilettiche e non epilettiche;
- l'identificazione della tipologia delle crisi epilettiche e della loro frequenza;
- la valutazione pre-chirurgica nei pazienti con epilessia farmaco-resistente.

In particolare, nell'ambito della diagnostica pre-chirurgica dell'epilessia, la LTVEM costituisce l'esame *gold standard* (Zinnie 2000, Cascino 2002).

Se le crisi non sono frequenti ed è difficile registrarle in modo spontaneo, possono essere effettuate, in corso di registrazione, manovre di induzione fisiogene o psicogene (riduzione dei farmaci, deprivazione del sonno, suggestione) (Ribai 2006, LICE 2009).

La registrazione dallo scalpo durante VEEG viene effettuata mediante l'utilizzo di elettrodi a coppetta fissati con il collodio, secondo il Sistema internazionale 10-20 o 10-10, o, soprattutto nei bambini, con paste conduttive eliminabili con acqua in numero tale da permettere almeno 19 derivazioni (29 nell'adulto), che possono essere incrementate sino a 128, per una migliore mappatura dallo scalpo (Mecarelli 2007). Il collodio è una sostanza irritante per le vie aeree superiori e pertanto richiede un montaggio che comprenda tutti i dispositivi di protezione individuale indicati dalla normativa (Legge 81/2008) e che metta in atto tutte le precauzioni per ridurre al minimo gli effetti nocivi per il paziente. Va, tuttavia, considerato che gli "effetti tossici acuti del collodio si hanno a concentrazioni ambientali superiori ai 600 mg/m<sup>3</sup>", che non vengono comunemente raggiunte con il collodio 5%, utilizzato in laboratorio. Poiché il collodio ha un'azione irritante sulle mucose, ogni laboratorio deve avere uno spazio riservato al montaggio e alla rimozione del collodio, areato o dotato di cappa aspirante (Young 2000, ILAE 2000). Il collodio in gel può ridurre i valori di dispersione ambientale della sostanza.

L'applicazione del LTVEM è essenziale per la selezione pre-chirurgica delle epilessie farmacoresistenti nella maggioranza dei casi (Annegers 1995, Thornton 2011).

## Altre tecniche

Vi sono altre tecniche neurofisiologiche che non rientrano nella routine del laboratorio di EEG, ma che possono essere d'ausilio per la diagnosi di specifici casi e la ricerca. Il dipolo equivalente permette di visualizzare l'attività intercritica in coordinate tridimensionali in una sfera che rappresenta la testa del paziente. Il  *jerk locked back averaging* consente di definire le correlazioni fra gli eventi motori registrati su canali poligrafici sul muscolo e gli eventi cerebrali registrati dall'EEG. Il monitoraggio dinamico ambulatoriale è una metodica di monitoraggio EEG, che generalmente ha una durata pari o inferiore alle 24 ore, che consente di acquisire l'EEG e pochi altri parametri elettrofisiologici in ambiente extra-ospedaliero, mediante uno strumento portatile. Sebbene sia una tecnica meno costosa e meglio tollerata dal paziente rispetto al monitoraggio V-EEG, ha importanti punti deboli per la presenza di frequenti artefatti, di problemi tecnici non correggibili e l'impossibilità di conoscere nel dettaglio il comportamento del paziente in relazione alla attività EEG. Per tali motivi, questa metodica trova applicazione nella fase di diagnosi differenziale e nella quantificazione di anomalie epilettiche critiche e intercritiche, ma non è da considerare idonea nella valutazione pre-chirurgica per epilessia.

I potenziali evocati, soprattutto sensitivi (PES) e visivi (VEP), sono utilizzati per determinare l'eccitabilità corticale, per esempio nelle *Progressive Myoclonic Epilepsies* (PME) e in alcune epilessie par-

ziali idiopatiche e per individuare aree corticali d'interesse funzionale (definizione dell'area sensitivo-motoria). La co-registrazione tra EEG e RMN funzionale o EEGfMRI rappresenta una metodica potenzialmente utile per identificare la zona di origine dell'attività parossistica intercritica e per studiarne le correlazioni con la zona epilettogena.

La stimolazione magnetica transcranica (SMT) è applicata nello studio dell'eccitabilità corticale e nella determinazione della dominanza emisferica per il linguaggio (Cooke 2006).

La magnetoencefalografia (MEG) è ritenuta utile per localizzare i focolai epilettici, soprattutto posti in profondità. Tuttavia, la sua applicabilità nella selezione e nell'inquadramento dei pazienti candidati a un intervento di chirurgia delle epilessie è ancora da definire.

In generale, è ancora da definire l'applicabilità di tutte queste metodiche nella selezione e nell'inquadramento dei pazienti candidati a un intervento di chirurgia delle epilessie (Knowlton 2006).

La integrazione di diverse metodiche non invasive potrebbe in futuro ridurre l'utilizzo di quelle di esplorazione invasiva e migliorare gli esiti chirurgici (Vitikainen 2009).

## Referto EEG

Un referto completo deve contenere, oltre alla semiologia elettroencefalografica, elementi clinicamente utili e coerenti al quesito posto dal medico richiedente. Il *report* dovrebbe indicare:

- lo stato del paziente, i problemi neurologici e internistici, la terapia e, se disponibili, l'obiettività neurologica e le indagini neuroradiologiche;
- il numero di elettrodi, gli elettrodi speciali, lo stato di coscienza del paziente nel corso della registrazione, le attivazioni eseguite e gli eventuali artefatti;
- la descrizione dell'EEG inerente il ritmo postcentrale, l'attività di fondo, asimmetrie, attività parossistiche o altre attività patologiche, effetti delle manovre di attivazione;
- la descrizione degli eventi eventualmente registrati e le correlazioni con le modificazioni del tracciato;
- una conclusione che corredi il *pattern* EEG a un contesto clinico, possibilmente al quesito clinico e all'eventuale prognosi.

La terminologia nel referto deve attenersi al glossario proposto dalla International Federation of Clinical Neurophysiology del 1999.

## Sintesi e raccomandazioni

### Sintesi 1

In un elevato numero di casi sospetti clinicamente per crisi epilettiche, l'EEG permette di confermare la diagnosi. Se, invece, il sospetto clinico è orientato verso una manifestazione di tipo non epilettico (soprattutto sincope), l'EEG è scarsamente informativo, se non disinformativo, per il possibile ritrovamento di anomalie (aspecifiche o epilettiformi), in soggetti che non hanno mai avuto crisi epilettiche.

Nel caso di una prima crisi, la presenza di alterazioni specifiche è predittiva di un maggior rischio di ricorrenza.

### **Raccomandazione 12**

**Sia in età adulta sia in età pediatrica, l'esecuzione di un EEG è indicata nei pazienti con un sospetto clinico di crisi di natura epilettica, per confermare la diagnosi e per effettuare l'inquadramento eziologico e sindromico dell'epilessia.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 13**

**L'esecuzione di un EEG non è indicata nei casi in cui la clinica è suggestiva di una crisi non epilettica (sincope, disturbi psichiatrici). In caso di sincope sono più opportuni altri accertamenti (ecocardiogramma, ECG, tilt test).**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 14**

**Se viene eseguito un EEG nel sospetto di sincope, è indicato che il tecnico di neurofisiopatologia conduca l'esame assicurando la disponibilità di un canale poligrafico per eseguire contemporaneamente anche un ECG.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

### **Raccomandazione 15**

**La registrazione in video-EEG è considerata ottimale nel sospetto di crisi sia epilettiche sia non epilettiche.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

## **Sintesi 2**

Per aumentare la sensibilità dell'EEG è fondamentale eseguire l'esame a breve distanza di tempo dalla prima crisi.

Nel caso in cui l'EEG standard non sia d'aiuto, si rendono necessarie altre metodiche di registrazione che aumentino il contenuto informativo delle indagini. Queste comprendono, soprattutto, la registrazione EEG durante il sonno o dopo deprivazione di sonno.

**Raccomandazione 16**

Nel caso di prima crisi, è indicata l'esecuzione dell'EEG entro 24-48 ore. Se l'EEG standard non è diagnostico, l'EEG dopo deprivazione di sonno può fornire informazioni aggiuntive.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

**Raccomandazione 17**

In caso di EEG standard non dirimente, è indicato che altre modalità di indagine (polisonnografia, EEG dinamico o da deprivazione di sonno) siano suggerite da un medico esperto in epilessia.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

**Sintesi 3**

Nei pazienti con epilessia non è quasi mai necessario ripetere l'EEG o eseguire altre indagini neurofisiologiche al solo scopo di tenere sotto controllo l'andamento del disturbo. Il valore prognostico dell'esame per la previsione di ricorrenze dopo sospensione della terapia è incerto e prevalentemente limitato alle epilessie generalizzate del bambino.

**Raccomandazione 18**

Nei pazienti con epilessia nota, è indicato che l'esecuzione di esami neurofisiologici quali poligrafie, video-EEG, potenziali evocati, eccetera, sia richiesta ed effettuata solo da medici esperti in epilessia, per rispondere a questi specifici derivanti da:

- variazioni della frequenza o della semeiologia delle crisi;
- comparsa di altri sintomi (per esempio sintomi psichici o deterioramento cognitivo);
- difficile diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e crisi psicogene (video-EEG);
- diagnosi di alcune forme di epilessia con alterazioni neurofisiologiche specifiche (per esempio, *jerk back averaging* e potenziali evocati sensitivi nella PME, Progressive Myoclonic Epilepsy);
- sospetto di tossicità da farmaci;
- verifica dell'efficacia della terapia nelle crisi di assenza e in alcune encefalopatie epilettiche (per esempio nella sindrome di West).

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

### **Raccomandazione 19**

**La registrazione delle crisi tramite LTVEM è indicata solo in casi selezionati da medici esperti in epilessia, sia per distinguere le forme epilettiche dagli eventi non epilettici, sia per la localizzazione dell'area epilettogena nell'ambito della valutazione pre-chirurgica.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

## **Bibliografia**

- Annegers JF et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36: 327-33.
- Beghi E et al. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: S2-8.
- Berg AT et al. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-72.
- Braathen G et al. Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for prediction of outcome. *Epilepsia* 1997; 38: 561-69.
- Bridgers SL. Epileptiform abnormalities discovered on EEG screening of psychiatric patients. *Arch Neurol* 1987; 44: 312-16.
- Camfield P et al. How often does routine paediatric EEG have an important unexpected result? *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 321-24.
- Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia* 2002; 43: S80-93.
- Cooke SF et al. Plasticity of the human central nervous system  
<http://brainoxfordjournals.needdiets.com/> *Brain* 2006; 129: 1659-73.
- Flink R et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 1-7.
- Fowle AJ et al. Uses and abuses of the EEG in epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: S10-18.
- Gilbert DL et al. Meta-analysis of EEG test performance shows wide variation among studies. *Neurology* 2003; 60: 564-70.
- Goodin DS et al. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984; 1: 837-39.
- Gregory RP et al. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for air crew training. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 1993; 86: 75-77.
- International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: Recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-49.
- Jan MM. Assessment of the utility of paediatric electroencephalography. *Seizure* 2002; 11: 99-103.

- Kim LG et al; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 317-22.
- King MA et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-11.
- Knowlton RC. The role of FDG-PET, ictal SPECT and MEG in the epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 91-101.
- LICE Commission Report 2009. Percorsi Diagnostico Terapeutici in Chirurgia dell'Epilessia-giugno 2010.
- Mecarelli O. Manuale Teorico-Pratico di Elettroencefalografia – Vol 1. LWW 2007.
- Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993; 306: 1374-78.
- Noachtar S et al. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 52: S21-41.
- Ranganathan LN et al. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2): CD005003.
- Ribai P et al. Usefulness of prolonged video-EEG monitoring and provocative procedure with saline injection for the diagnosis of non epileptic seizures of psychogenic origin. *J Neurol* 2006; 253: 328-32.
- Roupakiotis SC et al. The usefulness of sleep and sleep deprivation as activating methods in electroencephalographic recording: contribution to a long-standing discussion. *Seizure* 2000; 9: 580-84.
- Salinsky M et al. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987; 28: 331-34.
- Shinnar S et al. EEG abnormalities in children with first unprovoked seizure. *Epilepsia* 1994; 35: 471-76.
- Tennison M et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six week and nine month taper period. *N Engl J Med* 1994; 330: 1407-10.
- Tinuper P et al. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology* 1996; 47: 76-78.
- Thornton R et al. Epileptic networks in focal cortical dysplasia revealed using electroencephalography-functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2011; 70: 822-37.
- Vitkainen AM et al. Combined use of non-invasive techniques for improved functional localization for a selected group of epilepsy surgery candidates. *Neuroimage* 2009; 45: 342-48.
- Young B et al. Vapors from collodion and acetone in an EEG laboratory. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 40.
- Zinnie CD et al. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-49.

## Immagini cerebrali

Con il progredire della tecnologia e lo sviluppo di nuove metodiche, è cresciuto il ruolo delle neuroimmagini nella gestione del paziente epilettico. Accanto a metodiche morfologiche sempre più accurate, si è esteso l'utilizzo di metodiche funzionali.

Le metodiche di *imaging* consentono oggi l'acquisizione di dati morfologici e funzionali per l'identificazione di anomalie strutturali e per lo studio fisiopatologico delle funzioni dell'encefalo.

### Metodiche morfologiche

L'*imaging* morfologico è raccomandato in tutti i pazienti pediatrici con diagnosi recente di epilessia parziale o generalizzata che non presentino caratteristiche cliniche e elettroencefalografiche suggestive per forme idiopatiche (BECTS, CAE, JAE, JME) e per tutti i pazienti sotto i due anni di età (Gaillard 2009).

Nel soggetto adulto, l'*imaging* morfologico è raccomandato per crisi epilettiche di nuova insorgenza, di tipo sia parziale sia generalizzato e per perdita di controllo delle crisi o comparsa di stato epilettico in pazienti con diagnosi definitiva di epilessia, in assenza di cause scatenanti quali la sospensione della terapia (ACR 2011).

La metodica di scelta è la risonanza magnetica, perché superiore alla tomografia computerizzata per sensibilità e perché non utilizza radiazioni ionizzanti.

### Tomografia computerizzata

Il ruolo della TC è oggi marginale e limitato alle situazioni di urgenza. In particolare, l'esame TC può essere appropriato nelle seguenti condizioni:

- prima crisi epilettica correlata a trauma cranico in un soggetto adulto (>18 anni);
- prima crisi epilettica con deficit neurologico focale non correlata a trauma cranico né ad assunzione di alcool, droghe o farmaci;
- prima crisi epilettica senza deficit neurologico focale in un soggetto adulto (>18 anni) non correlata a trauma cranico né ad assunzione di alcool o droghe.

Nei soggetti di età inferiore ai 18 anni, l'utilizzo della TC deve essere limitato a condizioni di urgenza in cui il quadro clinico induce a sospettare una eziologia acuta. Anche in questi casi si consiglia tuttavia di preferire la metodica RM (compatibilmente con la disponibilità dei singoli centri) per rispondere ai criteri di radioprotezione che necessitano di sempre maggior attenzione (Mattew 2013).

### Risonanza magnetica

La RM è la metodica di scelta, perché, grazie a continue innovazioni tecniche, è in grado di fornire immagini caratterizzate da elevata risoluzione spaziale e di contrasto. Attualmente, lo standard di riferimento clinico per indagini neuroradiologiche secondo i criteri della Società italiana di neuroradiologia richiede l'utilizzo di scanner RM con intensità di campo pari a 1,5 Tesla, installati o aggiornati negli ultimi 5 anni (AINR 2013). Per pazienti epilettici, è consigliabile l'esecuzione di indagini neuroradiologiche almeno secondo uno standard buono che richiede comunque l'impiego

di scanner RM a 1,5 Tesla, non sottoposti ad aggiornamenti negli ultimi 5 anni. Il protocollo consigliato per l'esame RM in epilessia prevede l'utilizzo di sequenze SE T1-dipendenti acquisite sul piano assiale, FSE T2-dipendenti e FLAIR acquisite sui piani assiale e coronale, sequenze coronali FSE-IR T1-dipendenti e sequenze 3D volumetriche Gradient Echo T1-dipendenti. Per le sequenze 2D, si consigliano spessori inferiori o uguali ai 3mm (LICE 2009). Altamente consigliato anche l'utilizzo di sequenze DWI e T2-dipendenti. Nel caso in cui si sospetti una patologia dell'ipocampo, è opportuno utilizzare piani di scansioni paralleli e perpendicolari all'asse dell'ipocampo stesso.

Nel paziente di età inferiore a 1 anno, data l'incompleta mielinizzazione, si consiglia di includere sequenze 2D SE T1-pesate nei tre piani dello spazio in aggiunta alle sequenze 3D T1-pesate mentre risulta non necessario l'impiego di sequenze FLAIR. Nei pazienti di età inferiore a 2 anni con *imaging* normale, ma persistenza di crisi epilettiche, è consigliabile ripetere l'indagine dopo i 30 mesi di età, quando la completa mielinizzazione può permettere l'identificazione di aree di displasia corticale o polimicrogiria fino allora non evidenti.

L'utilizzo del mezzo di contrasto a base di gadolinio deve essere riservato a quei casi nei quali l'esame di base pone il sospetto per patologia tumorale, malformazioni vascolari, infiammazioni o infezioni.

La spettroscopia RM e l'*imaging* con tensore di diffusione rivestono un ruolo secondario nello studio di pazienti epilettici e il loro utilizzo è volto soprattutto a studi di ricerca (Duncan 2008, Soares 2009).

Nei pazienti criptogenici con epilessia farmaco-resistente e candidati alla chirurgia può essere utile una indagine RM con scanner 3 Tesla, data la maggior sensibilità nella identificazione di displasie corticali (Winston 2013). Soprattutto in questi pazienti, è necessario che l'esame RM venga guidato da una ipotesi di localizzazione della zona epilettogena, formulata sulla base dei dati elettro-clinici a disposizione. La collaborazione tra epilettologo e neuroradiologo è infatti fondamentale e consente di eseguire un esame mirato per ogni singolo paziente.

## Metodiche funzionali

Metodiche di *neuroimaging* funzionale possono contribuire alla localizzazione dell'area epilettogena in pazienti candidati alla chirurgia. Tra queste vanno incluse sia metodiche di medicina nucleare sia tecniche di coregistrazione tra EEG e RM funzionale.

La tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) sono impiegate nello studio di pazienti epilettici da molti anni e si sono dimostrate un valido ausilio per la localizzazione dell'area epilettogena (Desai 2013), ma, finora, i risultati ottenuti sono variabili tra i diversi centri.

La registrazione simultanea di EEG e RM funzionale è una tecnica di recente introduzione che necessita ancora di adeguata validazione; il suo impiego è attualmente limitato a studi di ricerca (Di Bonaventura 2006, Thornton 2011, Moeller 2013).

La RM funzionale è entrata a tutti gli effetti nell'iter dei pazienti epilettici candidati alla chirurgia, per la mappatura di aree corticali eloquenti in rapporto con la lesione o la zona epilettogena. La scelta del compito svolto durante la RM funzionale varia in base alla sede della lesione/zona epi-

lettogena e può essere di tipo motorio, sensoriale, linguistico o mnesico. La RM funzionale si è dimostrata adeguata anche per la mappatura di funzioni complesse quali le funzioni linguistiche in sostituzione al Wada-test, più discussa è la valutazione delle funzioni mnesiche (Deblare 2002, Golby 2002).

## Sintesi e raccomandazioni

### Sintesi 1

La risonanza magnetica è la metodica di scelta nei pazienti epilettici.

#### Raccomandazione 20

**Uno standard qualitativo sufficiente richiede l'utilizzo di scanner RM 1,5 Tesla. Nei pazienti in cui tale indagine non sia stata risolutiva, potrebbe essere utile un approfondimento diagnostico con magnete 3 Tesla. Per incrementare il potere diagnostico della metodica, è opportuno eseguire l'indagine RM dopo un adeguato inquadramento elettroclinico. Le immagini devono essere interpretate nel contesto della situazione clinica specifica e devono essere valutate da uno specialista in neuroimmagini esperto in *imaging* dell'epilessia.**

#### Raccomandazione A, basata su prove di livello II

## Bibliografia

- Associazione Italiana di Neuroradiologia (AINR). Requisiti minimi degli esami RM in Neuroradiologia (gennaio 2013).
- American College of Radiology, ACR Appropriateness criteria (last review 2011).
- Deblare K et al. Developing a comprehensive presurgical functional MRI protocol for patients with intractable temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Neuroradiology* 2002; 44: 667-73.
- Desai A et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 341-50.
- Di Bonaventura C et al. EEG/fMRI study of ictal and interictal epileptic activity: methodological issues and future perspectives in clinical practice. *Epilepsia* 2006; 47: S52-58.
- Duncan JS. Imaging the Brain's Highways: Diffusion Tensor Imaging in Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2008; 8: 85-89.
- Gaillard WD et al. for the ILAE. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia.* 2009; 50: 2147-53.
- Golby AJ et al. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia* 2002; 43: 855-63.
- LICE Commission Report: Percorsi diagnostico-terapeutici in chirurgia dell'epilessia (2009).

- Matthew J et al. Cancer risk in 680000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346: f2360 doi: 10.1136/bmj.f2360
- Moeller F et al. Simultaneous EEG and fMRI recordings (EEG-fMRI) in children with epilepsy. *Epilepsia* 20013; 54: 971-82.
- Soares DP et al. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clin Radiol.* 2009; 64: 12-21.
- Thornton R. et al. Epileptic networks in focal cortical dysplasia revealed using electroencephalography-functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2011; 70: 822-37.
- Winston GP et al. The value of repeat neuroimaging for epilepsy at a tertiary referral centre: 16 years of experience. *Epilepsy Res* 2013; 105: 349-55.

## Indagini di laboratorio

Nel bambino e nell'adulto, in fase diagnostica iniziale, gli esami ematochimici di routine (emocromo, glucosio, elettroliti, calcio, magnesio, azoto, creatinina, transaminasi) non sono sempre indispensabili e potrebbero risultare utili solo in presenza di una storia o del riscontro clinico di una malattia che si associa a vomito, diarrea, disidratazione o difficoltà nel tornare allo stato di coscienza precedente. Possono essere di una qualche utilità nella diagnostica differenziale tra crisi epilettiche ed eventi non epilettici:

- la determinazione dei livelli plasmatici di creatinichinasi (elevati nel caso di una crisi tonicoclonica, normali nella sincope);
- il dosaggio della prolattina (può essere elevata in caso di crisi epilettica tonico-clonica, mai nell'isteria);
- la determinazione dell'equilibrio acido-base (possibile riscontro di acidosi sistemica nel caso di una crisi convulsiva).

Nessuno di questi test, tuttavia, è sufficientemente affidabile da poter essere utilizzato di routine sul piano diagnostico (Van Donselaar 1989, Turnubull 1990, Beghi 2006).

In un soggetto con una prima crisi epilettica, dovrebbe essere eseguita una rachicentesi solo nel sospetto di una meningite o di un encefalite (AAN 1993, AAP 1999). Uno screening tossicologico è opportuno, a prescindere dall'età del soggetto, quando vi sia un qualsiasi sospetto d'assunzione di farmaci o di abuso di sostanze.

Esami specifici alla ricerca di un'eventuale patologia del metabolismo devono essere riservati alle forme di epilessia che, per tipo di crisi, per caratteristiche EEG o delle neuroimmagini, per eventuale associazione di arresto, regressione o ritardo di sviluppo psicomotorio o per presenza di una *facies* particolare, inducono a sospettare che si tratti di forme sintomatiche di malattie neurologiche.

## Indagini cromosomiche e genetiche

In un soggetto con epilessia, l'esecuzione del cariotipo o di più avanzate tecniche genetiche è in-

dicata quando la malattia è associata a ritardo mentale, micro o macrocefalia, malformazioni o dimorfismi somatici e deficit di accrescimento staturale e quando non sia possibile una precisa diagnosi eziologica alternativa (Guerrini 2006, Gutierrez-Delicado 2004).

Nelle epilessie idiopatiche, in cui è ipotizzata un'etiologia genetica, viene segnalato un maggior rischio di sviluppo di epilessia per i fratelli di un probando affetto nell'ordine del 3-5%, mentre il rischio cumulativo della popolazione generale è dell'1-2%. Il rischio per un nuovo nato da un genitore con epilessia idiopatica è nell'ordine del 4-6%, ed è più alto se è la madre a essere affetta. Nelle epilessie sintomatiche, certe o presunte, il rischio familiare è solo lievemente più alto rispetto alla popolazione generale e si aggira intorno al 2-3% (Ottman 1997).

In questi anni, gli studi di genetica molecolare hanno permesso di individuare mutazioni geniche in rare forme di epilessia idiopatica con trasmissione mendeliana, in alcune gravi forme sintomatiche di encefalopatie epilettiche compresi disturbi da malformazione dello sviluppo corticale o in varie malformazioni epilettogene della corteccia cerebrale.

Le mutazioni di geni risultanti in quadri clinici gravi insorgono *de novo* nella maggior parte dei pazienti. Molto più rara è una trasmissione autosomica recessiva, in cui in genere è presente una consanguineità.

La maggior parte delle epilessie su base genetica, tuttavia, sembra avere un'ereditarietà poligenica o multifattoriale ed è più complessa da studiare; per tali comuni forme di epilessia non sono state ancora individuati geni responsabili. La individuazione di nuove localizzazioni geniche è in continua evoluzione. Nell'appendice 6, è riportato l'aggiornamento relativo alle mutazioni geniche implicate nelle epilessie, curato dal gruppo di lavoro *ad hoc* della Commissione genetica della Lega italiana contro l'epilessia (LICE).

Lo sviluppo di nuove tecniche di studio come arrayCGH, il sequenziamento dell'esoma e del genoma fa sì che questo settore di ricerca sia in continua evoluzione e che mutazioni su nuovi geni epilessia ed anomalie cromosomiche, compresi i microriarrangiamenti, vengano rapidamente individuate. I risultati di eventuali analisi genetiche devono essere correttamente interpretati e discussi con le famiglie da parte di genetisti ed epilettologi esperti. Rischio di ricorrenza, non penetranza, mutazioni mosaico, mancanza di correlazioni genotipo-fenotipo sono tra i fattori che rendono spesso difficile l'interpretazione dei risultati genetici. L'aggiornamento, in continua evoluzione, sulle localizzazioni cromosomiche, sui geni individuati nelle epilessie idiopatiche, nelle PME, nelle malformazioni corticali e un capitolo relativo alle anomalie cromosomiche associate all'epilessia, possono essere consultati nel sito web della LICE, Commissione genetica.

## Sintesi e raccomandazioni

### Sintesi 1

Gli esami ematochimici generali sono spesso normali dopo una prima crisi non provocata o non mostrano alterazioni significative correlate alla malattia. Il dosaggio della creatininchinasi, della prolattina e la valutazione dell'equilibrio acido-base possono essere d'aiuto per distinguere una crisi convulsiva da un evento non epilettico, ma nessuno di questi test è sufficientemente affidabile per poter essere utilizzato di *routine* per questo scopo.

**Raccomandazione 21**

In un paziente con crisi epilettica, l'esecuzione di esami ematochimici di routine è indicata solo quando si sospetti che tale evento sia stato provocato da un'alterazione metabolica, soprattutto con presenza in anamnesi o riscontro clinico di:

- vomito o diarrea;
- difficoltà di recupero del livello di coscienza preesistente.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

**Sintesi 2**

La maggioranza dei pazienti con epilessia non ha alterazioni metaboliche o genetiche conosciute.

**Raccomandazione 22**

L'esecuzione di specifici test metabolici di laboratorio e genetici è indicata solo in casi valutati da medici esperti, quando si sospetti che le crisi epilettiche siano sintomatiche di una malattia associata a tali alterazioni, spesso caratterizzata anche da:

- resistenza al trattamento, *pattern* EEG o RM peculiari;
- ritardo, arresto o regressione dello sviluppo psicomotorio;
- dismorfismi facciali o somatici.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

**Sintesi 3**

Nelle forme più comuni di epilessia sintomatica e idiopatica non vi sono controindicazioni a una nuova gravidanza, anche se il rischio di epilessia per il nascituro è maggiore rispetto a quello della popolazione generale ed è opportuno che le future madri ne siano a conoscenza.

Mutazioni genetiche sono state individuate solo in rare e peculiari forme di epilessie idiopatiche o in alcune encefalopatie epilettiche con ereditarietà mendeliana. Nelle più comuni forme di epilessia idiopatica non vi è, al momento, un'eziologia genetica accertabile.

**Raccomandazione 23**

L'utilizzo di specifici test genetici ai fini di conferma diagnostica o di diagnosi prenatale è indicata nelle gravi forme di encefalopatia epilettica, quali l'epilessia mioclonica grave dell'infanzia e le EPM (epilessie miocloniche progressive). Inoltre, alcune malformazioni cerebrali epilettogene come la sclerosi tuberosa e vari disturbi della migrazione neuronale, possono essere sospettate e diagnosticate solo alla comparsa di crisi epilettiche: in questi casi è indicata la consulenza genetica individuale e familiare per definire il rischio di riorrenza della malattia di base.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

## Bibliografia

- American Academy of Neurology. Neurology. Practice parameter: lumbar puncture. 1993; 43: 625-27.
- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. Pediatrics 1999; 103: 1307-09.
- Beghi E et al. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. Epilepsia 2006; 47: S2-8.
- Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet 2006; 367: 499-524.
- Gutierrez-Delgado E et al. Genetics of the epilepsies. Current Opinion in Neurology 2004; 17: 147-53.
- Ottman R. Family studies in: Epilepsy: a comprehensive textbook, Engel J, Pedley TA (Eds), Lippincott-Raven Publ 1997; 177-83.
- Turnbull TL et al. Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new onset seizure. Ann Emerg Med 1990; 19: 373-77.
- Van Donselaar CA et al. Reliability of the diagnosis of first seizure. Neurology 1989; 39: 267-71.

## Neuropsicologia

La valutazione neuropsicologica non è essenziale per la diagnosi di crisi epilettiche o di epilessia, ma può rivelarsi utile o anche necessaria in relazione a specifici eventi che intervengono nel corso della vita dei pazienti affetti. Nell'esecuzione di ciascuna valutazione, non si può prescindere dalle notizie che riguardano le crisi, la sindrome epilettica e la terapia in corso (Piazzini 2001, Helmstaedter 2008).

Il gruppo di studio sulla neuropsicologia della LICE e dell'ILAE (Zinnie 2000) hanno proposto due protocolli, uno per l'età adulta e uno per la popolazione in età evolutiva, con l'intento di costruire due batterie di test specifici nell'identificare i più frequenti disturbi cognitivi dei pazienti con epilessia.

### Valutazione di idoneità del livello cognitivo globale

Una valutazione del livello cognitivo globale può essere necessaria nel caso in cui si debba obiettivamente un giudizio di disabilità. In quest'ambito sono utilizzati test cosiddetti "di livello", volti alla valutazione del livello cognitivo generale. Negli ultimi anni sono aumentate le informazioni sulla relazione tra *pattern* di neuroimmagini e il deficit cognitivo che accompagna in alcuni casi la malattia epilettica, sia per l'atrofia globale, espressa come "volume liquorale totale" sia per le atrofie distrettuali. Le valutazioni per gruppi, hanno dimostrato la presenza di una correlazione inversa tra livello cognitivo ed età di esordio delle crisi, mentre una correlazione più debole è stata riscontrata con il numero totale di crisi generalizzate tonico-cloniche presentate dal paziente (Thompson 2005).

I test più spesso utilizzati per la valutazione di livello sono le matrici progressive di Raven, nelle

varie forme (PM38, CPM, PM47, PM47 *advanced*) e le scale Wechsler (WAIS-IV per adulti e WISC-III per bambini).

## Valutazione d' idoneità a compiti specifici

Nella valutazione di competenze specifiche può essere rilevante avere una stima delle risorse attentive e della memoria di lavoro. In particolare, quando il giudizio di idoneità si riferisce a operazioni nelle quali la tempistica della risposta è critica per il risultato. Le abilità cognitive implicate (attenzione sostenuta e divisa, suscettibilità all'interferenza, soluzione di problemi, programmazione e pianificazione) sono valutabili con strumenti standardizzati nella popolazione italiana.

La ricerca di un disturbo cognitivo transitorio può essere consigliata quando siano difficilmente obiettabili le manifestazioni cliniche delle crisi, siano presenti scariche EEG relativamente frequenti con durata inferiore ai 3 secondi o vi sia il sospetto di un disturbo cognitivo non percepito.

Tale valutazione può richiedere l'esecuzione dei test neuropsicologici tenendo sotto controllo al contempo l'EEG ed è opportuna la rilevazione di tempi di reazione semplici e con scelta e l'esecuzione di prove di attenzione continua, sostenuta, con compiti distraenti (paradigma di Brown-Peterson). La memoria a breve termine sembra essere particolarmente sensibile alla scariche subcliniche (Jokeit 1999). L'introduzione di batterie computerizzate ha facilitato la rilevazione di tali dati.

## Valutazione dei disturbi soggettivi di rilevanza clinica

Il disturbo più spesso lamentato dai pazienti con epilessia è quello della memoria, che in molti casi è più propriamente un disturbo di memoria di lavoro o di recupero dell'informazione, con buona probabilità legato a un deficit d'estensione della codificazione dell'informazione verbale. Nella valutazione di un disturbo soggettivo interferente e persistente deve essere anche considerato il possibile effetto dei FAE e delle crisi paucisintomatiche o subcliniche (Chadwick 2001, Brunbech 2002). Esistono test specifici standardizzati volti alla valutazione dei vari tipi di memoria (a breve e lungo termine, verbale e visiva). L'esame neuropsicologico si giustifica, nelle procedure di valutazione dei nuovi farmaci, in relazione ad effetti collaterali cognitivi, emersi dall'uso di molecole già in commercio da tempo.

## Valutazione delle competenze cognitive lobari

La rilevanza della valutazione neuropsicologica nell'ambito della chirurgia dell'epilessia è data dalla identificazione della sede del deficit funzionale, dalla lateralizzazione del linguaggio e dalla predizione degli esiti cognitivi.

Questa valutazione è generalmente attinente alle procedure di trattamento chirurgico. La localizzazione della dominanza emisferica e delle aree sensibili del linguaggio e della memoria è il principale obiettivo in funzione dell'intervento. La valutazione neuropsicologica pre-chirurgica consta sia dell'esame esteso delle funzioni strumentali sia di un esame di livello cognitivo e del linguaggio. Essa è poi associata a una valutazione neuropsicologica delle manifestazioni cliniche delle crisi che non può prescindere dalla valutazione in video-EEG. In casi dubbi, la valutazione

della dominanza emisferica viene in genere effettuata con l'uso della fMRI, con risultati comparabili a quelli del WADA test, attualmente non utilizzato in Italia per la mancanza di disponibilità dell'amobarbital sodico (Das RR 2010).

La valutazione pre-chirurgica, inoltre, non può prescindere da una accurata valutazione psicopatologica e della qualità della vita (Piazzini 2001 e 2008).

L'esame neuropsicologico in funzione della chirurgia è anche condizionato dalla necessità di valutare le variazioni indotte dall'intervento chirurgico, attraverso valutazioni seriate di *follow-up* a distanza di 6 mesi, 24 mesi, 5 anni (per la popolazione pediatrica è bene effettuare una valutazione neuropsicologica a ogni controllo) (Helmstaedter 2008).

L'esame neuropsicologico in funzione della chirurgia è anche condizionato dalla necessità di valutare le variazioni indotte dall'intervento chirurgico.

## Valutazione neuropsicologica in età evolutiva

Una valutazione neuropsicologica estesa, che comprenda la valutazione dell'intelligenza, delle abilità linguistiche, mnesiche, percettive, attentive e dell'apprendimento scolastico, appare quasi sempre indicata in età evolutiva e dovrebbe essere svolta il più precocemente possibile, anche in fase prescolare.

Lo scopo è quello di:

- stabilire il livello di funzionamento di base con il quale confrontare un eventuale cambiamento legato a fattori inerenti il paziente (età, fase di sviluppo, livello di plasticità del sistema nervoso centrale al momento dell'insorgenza dell'epilessia) e l'epilessia (eziologia sottostante, tipo, gravità e frequenza delle crisi, definizione di un'encefalopatia epilettica, effetti della terapia);
- documentare l'emergenza o meno delle principali funzioni (per esempio il linguaggio), tracciandone il percorso, per identificare un rallentamento o un arresto dello sviluppo psicomotorio e intervenire tempestivamente per ridurre le eventuali disabilità.

L'esame neuropsicologico, viene effettuato con un approccio "specializzato" o "flessibile" (Bonacci 2002): anziché sottoporre il paziente a una lunga batteria di test, si lascia all'esaminatore la decisione sul numero e sulla quantità e sulla tempistica dei test da somministrare.

Le prove proposte dal gruppo di studio di neuropsicologia della LICE (Zinnie 2000) forniscono informazioni sul funzionamento intellettuale e sulle funzioni cognitive di base (memoria, attenzione, percezione, linguaggio, abilità spaziali, calcolo), prerequisiti e funzioni di supporto dell'apprendimento.

In caso di valutazione neuropsicologica nell'ambito di un bilancio pre-chirurgico, lo scopo è definire e monitorare le capacità cognitive del bambino per:

- identificare precocemente un possibile effetto deleterio delle crisi farmaco-resistenti;
- valutare il possibile effetto della chirurgia sugli esiti cognitivi.

In assenza di protocolli standardizzati, i percorsi diagnostico-terapeutici in chirurgia dell'epilessia, curati dalla LICE nel 2009, hanno fissato un possibile schema d'azione.

Età prescolare < 4 anni:

- scala di sviluppo Griffith;

- test primo linguaggio (TPL) e primo vocabolario del bambino;
- scala di competenze adattative Vineland.

Età prescolare > 4 anni:

- scala intellettiva WIPPSI;
- linguaggio: TPL, Rustioni (comprensione) e osservazione (produzione);
- valutazione dell'attenzione (campanelle);
- capacità scolastiche: Ridness (valutazione standardizzata dei prerequisiti scolastici, area logico-matematica, simbolizzazione);
- scala delle competenze adattative di Vineland.

## Valutazione psicopatologica e della qualità della vita

Colloquio clinico libero

Test psicodiagnostico di Rorschach

Test figura umana Machover

Scale di valutazione della qualità della vita (QL-I o altre somministrabili ai bambini o ai genitori, come le CBCL).

## Sintesi e raccomandazioni

L'esame neuropsicologico non è essenziale nella diagnosi di crisi epilettiche o di epilessia. La sua esecuzione può, tuttavia, risultare necessaria in relazione a specifici eventi che intervengono nel corso della vita di questi pazienti. Nella programmazione di ciascuna valutazione non si può prescindere dalle notizie che riguardano il tipo di crisi e di sindrome epilettica, la terapia in corso e il tipo di disturbi cognitivi eventualmente lamentati dal paziente.

### Raccomandazione 24

**Nell'adulto con epilessia, l'esecuzione di specifici test neuropsicologici è indicata solo come integrazione alla:**

- **valutazione globale del livello cognitivo, in relazione alla necessità d'individuare disabilità o comunque condizioni di svantaggio nell'ambito dell'apprendimento e del conseguimento d'obiettivi scolastici o lavorativi;**
- **valutazione d'idoneità a compiti specifici nell'ambito delle attività quotidiane, lavorative e ricreative;**
- **valutazione di disturbi soggettivi di rilevanza clinica (generalmente attenzione e memoria) che possono essere in relazione sia agli effetti del trattamento farmacologico sia all'occorrenza di crisi subcliniche.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 25**

**Nel bambino con epilessia, l'esecuzione di specifici test neuropsicologici è indicata:**

- **come valutazione di un eventuale compromissione cognitiva associata e per stabilire l'interferenza dell'epilessia, in particolare se farmacoresistente, sulle tappe dello sviluppo psicomotorio e sull'apprendimento;**
- **nel caso di sindromi epilettiche che comportano una regressione del funzionamento (per esempio LKS), soprattutto in relazione alle variazioni della terapia (per esempio corticosteroidi), per valutare l'evoluzione del disturbo;**
- **nel caso di forme di epilessia con assenze o altre forme considerate benigne (per esempio epilessia a parossismi rolandici, epilessia a parossismi occipitali) quando si sospetti, comunque, un'interferenza sulle funzioni cognitive da parte dell'epilessia.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 26**

**Nel bambino e nell'adulto con epilessia, l'esecuzione di specifici test neuropsicologici è indicata in ambito pre-chirurgico per la valutazione delle funzioni cognitive lobar.**

**Raccomandazione A, basata su prove di livello II**

## **Bibliografia**

- Boncori L. Teorie e tecniche dei test. Bollati Boringhieri: Torino 2002.
- Brunbech L et al. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002; 62: 593-604.
- Chadwick DW. Driving restrictions and people with epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 1780-85.
- Dodrill CB. Interictal cognitive aspects of epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: S7-10.
- Helmstaedter C et al. The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behavior* 2008; 12: 402-09.
- Jokeit H et al. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 44-50.
- Lega italiana contro l'epilessia (LICE). <http://www.lice.it/news.html>
- Piazzini A et al. LICE irritabilità Group. A new italian instrument for the assessment of irritabilità in patients with epilepsy. *Epilepsy Behavior* 2001; 21: 275-81.
- Piazzini A et al. LICE Quality of Life Group. Health related quality of life in epilepsy: findings obtained with a new Italian instrument. *Epilepsy and Behavior* 2008; 13: 119-26.
- Thompson PJ et al. Cognitive Decline in Severe Intractable Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1780.
- Zinnie CD et al. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-49.

# Terapia

## Terapia farmacologica

Tutti i farmaci antiepilettici riducono la probabilità di ricorrenza delle crisi epilettiche, ma, in nessun caso, è stato dimostrato che alcuno di essi sia dotato di un effetto antiepilettogeno. L'effetto antiepilettogeno risiede nella capacità di prevenire la comparsa delle crisi dopo un insulto cerebrale e di evitare che queste possano comparire anche dopo la sospensione del trattamento.

I farmaci attualmente disponibili nel mercato italiano sono riportati in tabella 1.

Molti dei farmaci riportati in tabella possono essere usati solo come terapia aggiuntiva nei pazienti che non hanno risposto in modo soddisfacente a un primo trattamento. Alcuni farmaci, per i quali

**Tabella 1. Farmaci contro l'epilessia**

<b>Spettro di efficacia dei farmaci antiepilettici</b>		
<b>La maggior parte delle crisi e delle sindromi epilettiche</b>	<b>Solo nelle crisi focali</b>	<b>Solo nelle assenze</b>
<b>Si possono usare anche in monoterapia</b>		
valproato fenobarbitale primidone lamotrigina <sup>§</sup> levetiracetam <sup>§</sup> topiramato <sup>§</sup> benzodiazepine zonisamide	carbamazepina* fenitoina* oxcarbazepina*	etosuccimide <sup>°</sup>
<b>Si possono usare solo come terapia aggiuntiva</b>		
rufinamide	pregabalin* gabapentin* tiagabina* vigabatrin* lacosamide eslicarbazepina** retigabina***	
<p>*Può aggravare crisi miocloniche e assenze, vigabatrin è efficace anche negli spasmi.  <sup>§</sup> Lamotrigina può aggravare l'epilessia mioclonica grave dell'infanzia.  <sup>§</sup> L'efficacia di topiramato e levetiracetam nelle assenze non è dimostrata.  <sup>°</sup> Etosuccimide è un farmaco di scelta nell'Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep.  ** Se ne prevede l'entrata in commercio in Italia nel 2014.  *** Il farmaco è in commercio, ma, in relazione al profilo di tollerabilità, il suo uso è limitato a epilessie resistenti agli altri trattamenti.</p>		

sono stati fatti studi specifici, possono essere invece usati anche per iniziare un trattamento in un paziente di nuova diagnosi (che viene, cioè, trattato per la prima volta con antiepilettici).

Stiripentolo, che non è in tabella, è in commercio, ma può essere usato solo in una grave e invalidante sindrome epilettica che colpisce i bambini, la sindrome mioclonica grave dell'infanzia (Chiron 2011). Felbamato è stato associato ad anemia aplastica e insufficienze epatiche, entrambe condizioni potenzialmente fatali. Ciò ne ha notevolmente ristretto l'indicazione d'uso, attualmente esclusivamente riservata a pazienti con sindrome di Lennox Gastaut refrattaria, quando non sono disponibili trattamenti medici alternativi.

Nessun nuovo studio sull'efficacia dei FAE nei bambini con crisi parziali ha raggiunto un livello di prova A.

## Quando iniziare una terapia antiepilettica?

Una terapia antiepilettica è raccomandata quando si ritiene che il rischio di comparsa o di ricorrenza delle crisi sia elevato e/o che sia opportuno cercare di prevenirle (Beghi 2010).

Bisogna tenere chiaramente distinti il trattamento e la profilassi delle crisi sintomatiche acute dal trattamento dell'epilessia.

## Il trattamento e la profilassi delle crisi sintomatiche acute

Le crisi sintomatiche acute sono in stretta relazione temporale con un insulto cerebrale (per esempio un'emorragia cerebrale o un trauma) e non necessariamente tendono a ripetersi nel tempo. Al contrario, le crisi sintomatiche remote, compaiono senza che vi sia una causa immediata (si definiscono anche crisi spontanee) e sono espressione di una modificazione strutturale di reti neurali che sono diventate persistentemente ipereccitabili (Fisher 2008).

Solo queste ultime crisi sono pertanto espressione di epilessia, che, per definizione, è caratterizzata da una propensione al ripetersi delle crisi stesse.

La letteratura internazionale è concorde nel ritenere che un trattamento profilattico delle crisi epilettiche nel paziente affetto da una lesione cerebrale acuta sia indicato solo in casi particolari e per un breve periodo di tempo (Miller 2007, Sathasivam 2008).

Il farmaco più usato in questa condizione è la fenitoina. Questo agente, quando usato nella profilassi delle crisi sintomatiche acute (dopo interventi neurochirurgici, dopo gravi traumi encefalici), dovrebbe essere somministrato il prima possibile, eventualmente per via intravenosa con una dose di carico, perché siano rapidamente raggiunti livelli plasmatici terapeutici; il trattamento profilattico dovrebbe essere sospeso quando il rischio di crisi sintomatiche acute viene meno e cioè dopo una o al massimo due settimane di trattamento. E' possibile che anche altri farmaci antiepilettici siano efficaci in questa condizione (per esempio le benzodiazepine nelle crisi da sospensione acuta da alcool) o in contesti clinici simili, in cui si ritiene utile effettuare una profilassi di crisi sintomatiche acute anche definite "crisi provocate" (Temkin 2001, Mercadè-Cerdà 2009).

## Il trattamento dell'epilessia

Fino ad alcuni anni fa, una diagnosi di epilessia poteva essere posta solo se si erano verificate almeno due crisi epilettiche non provocate (Beghi 2008 2 e 2). Una recente proposta di definizione di epilessia considera, invece, sufficiente una sola crisi, purché vi sia la prova di una persistente predisposizione a generare crisi epilettiche (Fisher 2005). In linea generale, la decisione di iniziare una profilassi con farmaci antiepilettici implica che sia stata fatta una diagnosi di epilessia. Vi è, tuttavia, un'area grigia in cui la decisione operativa è influenzata da numerosi fattori che non possono essere qui dettagliatamente analizzati e discussi.

Vi sono, per esempio, epilessie pediatriche in cui anche dopo una sola crisi è possibile stabilire con un relativo grado di certezza che la probabilità di ricorrenza è molto elevata. Vi sono poi situazioni cliniche in cui le conseguenze di un'eventuale recidiva possono essere molto gravi. In tutti questi casi, è opportuno iniziare subito una terapia. Al contrario, alcuni soggetti possono essere molto sensibili agli effetti collaterali dei farmaci antiepilettici oppure le crisi possono ricorrere infrequentemente (anche dopo anni l'una dall'altra) o essere non particolarmente gravi e pericolose. In alcuni di questi pazienti può essere più saggio procrastinare l'inizio di una terapia a dopo che si siano verificate più crisi. Infine, bisogna considerare non solo gli aspetti medici, ma anche i fattori psicosociali e la propensione del paziente a intraprendere una terapia farmacologia cronica. In linea generale, quanto più è incerto il vantaggio di un'eventuale terapia, tanto più acquista importanza la preferenza del paziente (Beach 2005). Il medico, nell'operare questa scelta con il paziente, non deve sostituirsi a lui nella decisione, ma neanche chiedere esplicitamente a lui di formularla (Beghi 2006).

Un algoritmo in cui sono descritti i vari fattori da valutare è riportato nella tabella 2.

### Quale è la probabilità di ricorrenza dopo una prima crisi non provocata?

La probabilità di avere una nuova crisi, entro cinque anni da una prima crisi tonico-clonica non provocata è del 30% nelle epilessie idiopatiche e del 45% nelle forme sintomatiche remote (Hauser

**Tabella 2. Cosa valutare prima di iniziare un trattamento farmacologico**

- Correttezza della diagnosi (vedi diagnosi differenziale delle crisi epilettiche)
- Rischio di ricorrenza delle crisi
- Impatto del trattamento sulla prognosi
- Possibili conseguenze di una eventuale recidiva
- Implicazioni sociali e personali delle crisi
- Rischi del trattamento antiepilettico
- Condivisione della decisione con il paziente (dopo averne discusso con lui gli aspetti medici, psicologici e sociali)

1998). Tuttavia, negli studi in cui il reclutamento dei pazienti era stato effettuato entro una settimana dalla prima crisi, la probabilità di ricaduta risultava essere molto più elevata (fino all'80%) (Haut 2008).

Uno studio italiano ha dimostrato che il rischio di ricaduta dopo una prima crisi tonico-clonica non provocata è ridotto dal 51% al 25% se è stata iniziata una terapia con farmaci antiepilettici. Tuttavia, posticipare il trattamento dopo una seconda crisi non modifica la prognosi a distanza della malattia (Musicco 1995). Ciò significa che le probabilità che la terapia sia efficace è pressoché identica anche se questa viene iniziata dopo che si sono verificate altre crisi (Shinnar 2002, Beghi 2008). Non sono numerosi gli studi in cui si valuta in modo prospettico il rischio di ricorrenza in specifiche sindromi epilettiche (Camfield 2008, Maillard 2009). In alcune sindromi cliniche, il rischio di ricorrenza può essere considerato intorno al 100% anche dopo che si è verificata una sola crisi (Arts 2009).

## Come scegliere il primo farmaco da usare nei pazienti di nuova diagnosi?

La Lega internazionale contro l'epilessia ha pubblicato già anni fa (Glaser 2006) le linee guida per la scelta del farmaco con cui iniziare il trattamento nel paziente di nuova diagnosi e una loro revisione aggiornata è stata pubblicata nel 2013.

Bisogna specificare che le linee guida non indicano quale sia il farmaco più efficace o comunque preferibile in una data condizione clinica, ma si limitano a specificare quale è il grado di prova che un farmaco sia efficace in quella sindrome epilettica. In altre parole, un farmaco per il quale, in una determinata sindrome, vi è prova certa di efficacia non è necessariamente più efficace di un altro farmaco per il quale questa prova non è stata prodotta. Sembra, comunque, che dagli studi emerga che l'associazione di farmaci con differente meccanismo d'azione sia più efficace dell'associazione di farmaci con lo stesso meccanismo d'azione.

## Quali sono gli studi clinici più importanti nei pazienti di nuova diagnosi (in cui il nuovo farmaco è usato in monoterapia)?

Il primo studio clinico, considerato di classe I, che ha confrontato quattro farmaci antiepilettici tradizionali (fenitoina, carbamazepina, primidone, fenobarbital) in pazienti adulti di nuova diagnosi, è stato eseguito nel 1985 da Mattson. In questo studio, la *retention analysis* (tipo d'analisi che considera globalmente sia l'efficacia sia la tollerabilità) ha evidenziato che fenobarbital, fenitoina e carbamazepina hanno un rapporto efficacia/tollerabilità migliore di primidone. Carbamazepina e fenitoina risultarono essere migliori di fenobarbital e primidone nel trattamento delle crisi parziali. In uno studio successivo, valproato è stato confrontato a carbamazepina (Mattson 1992). Fu osservato che i due farmaci erano egualmente efficaci nel controllare le crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate, ma che carbamazepina era significativamente più efficace di valproato nel controllare le crisi parziali sia semplici sia complesse.

**Tabella 3. Raccomandazioni degli esperti internazionali**

<b>Farmaci antiepilettici e livello delle prove di letteratura</b>				
<b>Tipo di crisi e/o sindrome epilettica</b>	<b>Livello A</b>	<b>Livello B</b>	<b>Livello C</b>	<b>Livello D</b>
crisi a inizio parziale, adulti	carbamazepina fenitoina levetiracetam zonsamide	valproato	gabapentin lamotrigina oxcarbazepina fenobarbital topiramato vigabatrin	clonazepam primidone
crisi a inizio parziale, bambini	oxcarbazepina zonisamide	nessun farmaco	carbamazepina fenobarbital fenitoina topiramato valproato vigabatrin	clobazam clonazepam lamotrigina zonsamide
crisi a inizio parziale, anziani	lamotrigina gabapentin	nessun farmaco	carbamazepina	opiramato, valproato
crisi generalizzate tonico-cloniche, adulti	nessun farmaco	nessun farmaco	carbamazepina lamotrigina oxcarbazepina fenobarbital fenitoina topiramato valproato	gabapentin levetiracetam vigabatrin
crisi generalizzate tonico-cloniche, bambini	nessun farmaco	nessun farmaco	carbamazepina fenobarbital fenitoina topiramato valproato	gabapentin levetiracetam vigabatrin
assenze generalizzate	etosuccimide valproato	nessun farmaco	lamotrigina	nessun farmaco
epilessia benigna dell'infanzia con punte centro-temporali (epilessia rolandica)	nessun farmaco	nessun farmaco	carbamazepina valproato	gabapentin levetiracetam oxcarbazepina sultiame
epilessia mioclonica giovanile (s. di Janz)	nessun farmaco	nessun farmaco	nessun farmaco	topiramato valproato

Livello A: vi sono prove che il farmaco è efficace come farmaco di prima scelta nella sindrome specifica.  
Livello B: è probabile che il farmaco sia efficace.  
Livello C: il farmaco è probabilmente efficace.  
Livello D: il farmaco è potenzialmente efficace.  
Bisogna sottolineare che il livello della prova non implica un giudizio sull'efficacia del farmaco.  
Valproato, per esempio, è il farmaco più efficace in tutte le epilessie generalizzate, ma mancano studi controllati di qualità tale da poterne dimostrare l'efficacia.

Anche per alcuni dei nuovi farmaci antiepilettici (oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, vigabatrin e, più recentemente, levetiracetam e zonisamide) sono stati eseguiti studi clinici in cui il farmaco sperimentale è stato confrontato in monoterapia con un farmaco tradizionale (nella maggior parte dei casi, carbamazepina), nei pazienti di nuova diagnosi affetti da epilessie parziali. Gli studi clinici effettuati con oxcarbazepina (Dam 1989, Christe 1997, Bill 1997, Guerreiro 1997, Glauser 2000) con lamotrigina (Reunanen 1996, Steiner 1999, Brodie 1995, 1999 e 2002, Nieto-Barra 2001, Rowan 2005, Satre 2007) con topiramato (Privitera 2003, Reséndiz-Aparicio 2004, Wheless 2004, Glauser 2007, Ben-Menachem 2008) e con gabapentin (Chadwick 1998), hanno, in generale, mostrato un'efficacia del farmaco nuovo uguale a quella del farmaco di riferimento, ma, spesso, una migliore tollerabilità. In qualche caso, è stata documentata anche una migliore efficacia su alcune misure di esito. Questi farmaci possono essere, quindi, usati nel trattamento del paziente di nuova diagnosi. Tuttavia, la maggior parte di questi studi, per questioni metodologiche (dimensionamento del campione, durata del trattamento, eccetera) non è stata giudicata di qualità tale da provare l'efficacia del farmaco.

Per quanto riguarda levetiracetam e zonisamide, sono stati condotti due studi comparativi in cui il farmaco di controllo era carbamazepina (Brodie 2007, Baulac 2012). Questi studi sono stati considerati di classe I e, di conseguenza, le nuove linee guida considerano di livello A la prova di efficacia di questi due farmaci nei pazienti adulti affetti da epilessie focali. Attualmente, sono disponibili anche 2 studi per l'utilizzo di zonisamide nel bambino, come farmaco aggiuntivo (Guerrini 2013 e 2014).

Nei pazienti in età pediatrica, viene considerato di classe I oxcarbazepina, farmaco chimicamente correlato a carbamazepina, ma con un miglior profilo metabolico.

Nell'anziano, al contrario, gli studi suggeriscono una miglior rapporto efficacia/tollerabilità di lamotrigina e di gabapentin, rispetto a carbamazepina.

Attualmente, è opinione diffusa che i criteri di scelta del farmaco da utilizzare nel paziente di nuova diagnosi debbano considerare i seguenti fattori:

- la sindrome epilettica di cui il paziente è affetto;
- le caratteristiche di sicurezza (susceptibilità agli effetti avversi di tipo idiosincrasico) e tollerabilità del farmaco;
- le peculiarità dell'individuo (in particolare, l'età, il genere e l'eventuale presenza di comorbilità).

Considerando i dati delle varie revisioni Cochrane pubblicate (Tudur 2001, 2002 e 2003, Taylor 2001, Marson 2000 e 2002, Muller 2006, Gamble 2006), gli autori di queste linee guida sottolineano che la scelta del farmaco iniziale deve considerare, soprattutto in popolazioni speciali come quella del bambino, dell'anziano e delle donne in età fertile, tutte le specifiche variabili, per adeguare la terapia alle diverse caratteristiche personali.

## Il trattamento delle crisi parziali e secondariamente generalizzate

Il farmaco tradizionale più usato in queste due forme di epilessia è carbamazepina, che è più efficace e/o meglio tollerato degli altri farmaci tradizionali fenobarbital, primidone, fenitoina e valproato. Quest'ultimo, che è il farmaco di scelta per il trattamento delle epilessie generalizzate,

dovrebbe essere preferito nei casi in cui la diagnosi tra crisi di tipo generalizzato e crisi parziali è dubbia.

Carbamazepina, tuttavia, è un induttore enzimatico e può essere responsabile di numerosi effetti avversi di tipo idiosincrasico. Per tale motivo, in alcuni contesti clinici può essere controindicata (Mintzer 2009 e 2010). E' controindicata, in particolare (come anche fenobarbital e fenitoina, anch'essi induttori enzimatici), nei pazienti che assumono altri farmaci con i quali può interagire: per esempio, è controindicata nel paziente trattato con antitumorali (Wick 2005, Vecht 2006, Michelucci 2006, Riechelmann 2007), con farmaci antiretrovirali (Barry 1997, Hugen 2000, Lancet Neurol 2007), con farmaci anticoagulanti classici, con alcuni antiaggreganti piastrinici o con calcio antagonisti (Patsalos 2005, Perucca 2005). In questi casi, dovrebbe essere preferito un farmaco che non presenti questi inconvenienti, come lamotrigina e topiramato. Sulla base di prove di letteratura recenti (Zaccara 2009), anche levetiracetam e zonisamide possono essere considerati farmaci di prima scelta rispetto a carbamazepina, in quelle circostanze in cui questa comporti interazioni farmacologiche indesiderate o sia francamente controindicata. Nel bambino, ci sono prove recentissime che promuovono zonisamide a farmaco di prima scelta (Guerrini 2013 e 2014).

## Il trattamento delle sindromi epilettiche focali idiopatiche

In queste sindromi, un trattamento farmacologico spesso non è indicato. Nei casi in cui la frequenza delle crisi e la loro gravità giustificano il trattamento, i farmaci di scelta sono valproato e carbamazepina.

## Il trattamento delle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche

In queste sindromi, alcuni farmaci antiepilettici non sono efficaci e possono addirittura determinare un aumento della frequenza o la comparsa di alcuni tipi di crisi (crisi miocloniche o crisi di assenza) (Perucca 1998, Guerrini 1998, Sazgar 2005, Gayatri 2006).

Da dati di studi controllati, ma non in doppio cieco, il farmaco tuttora più efficace nelle epilessie generalizzate (e, quindi, di scelta) è valproato (Marson 2007). Anche in queste forme, tuttavia, vi sono situazioni cliniche in cui può essere opportuno utilizzare come prima scelta altri farmaci e ricorrere a valproato solo in caso di una loro inefficacia: per esempio, nelle donne che desiderano una gravidanza, è opportuno, se possibile, evitare valproato per l'effetto teratogeno che questo farmaco sembra avere, soprattutto se utilizzato ad alte dosi (Duncan 2007, Harden 2009 a e b). Vi sono anche altri contesti clinici in cui il farmaco, per i suoi possibili effetti collaterali e per le interazioni che può avere con altri farmaci non antiepilettici, può essere controindicato o, quanto meno, non costituire la scelta più appropriata: per esempio, il farmaco può causare epatiti anche fatali ed encefalopatie in soggetti portatori di malattie dismetaboliche e/o trattati con farmaci induttori enzimatici (Dowling 1984, Zaccara 2007). In questi casi, può essere opportuno usare uno dei tre nuovi farmaci ad ampio spettro (lamotrigina, levetiracetam, topiramato). Levetiracetam può co-

stituire la scelta più appropriata nelle epilessie generalizzate con crisi mio cloniche (Berkovic 2007, Noachtar 2008).

Etosuccimide ha efficacia uguale a quella di acido valproico e di lamotrigina nelle crisi di assenza. Quando, insieme alle assenze, coesistono crisi tonico-clonico generalizzate, i farmaci di prima scelta sono acido valproico e lamotrigina.

Nelle epilessie miocloniche benigne, acido valproico rappresenta il farmaco di riferimento. Alternative sono rappresentate da lamotrigina e topiramato, ma va considerato il rischio di reazioni paradosse determinate dall'uso della lamotrigina nella sindrome di Dravet e, occasionalmente, in altre forme di epilessie miocloniche (Wheless 2007, Posner 2008).

## Il trattamento delle sindromi epilettiche generalizzate sintomatiche

Queste sindromi devono essere trattate solo in strutture specializzate e dopo accurata diagnosi. Pertanto, si rimanda a trattazioni specializzate. In breve, ACTH è considerato maggiormente vantaggioso rispetto a prednisone o altri steroidi. Effetti collaterali sono più comuni con schemi terapeutici che prevedano alte dosi del farmaco.

Vigabatrin è considerato efficace nella sindrome di West. In particolare, il livello di efficacia appare più debole rispetto ad ACTH, ma più forte rispetto ad altri farmaci quali topiramato, lamotrigina e zonisamide. Secondo alcuni studi clinici, vigabatrin sarebbe maggiormente efficace nella sindrome di West correlata alla sclerosi tuberosa e a malformazioni cerebrali, mentre ACTH appare più efficace nelle forme secondarie a danni perinatali di tipo ipossico-ischemico. Vigabatrin può causare una restrizione concentrica irreversibile del campo visivo (Pellock 2010).

Nella sindrome di Lennox-Gastaut, che rappresenta una delle forme di epilessia più difficilmente trattabili, l'approccio terapeutico può variare in accordo al tipo di crisi prevalente nel singolo paziente. Acido valproico, lamotrigina e topiramato possono essere efficaci nel controllo dei *drop attack* e di altri tipi di crisi (parziali, generalizzate, assenze atipiche, toniche e miocloniche). Quando, nel contesto clinico, prevalgono le assenze atipiche, i farmaci da considerare sono lamotrigina ed etosuccimide.

Clonazepam e altre benzodiazepine possono essere efficaci, ma spesso producono sedazione. Si ritiene che nessuno dei farmaci attualmente disponibili sia completamente efficace nella sindrome di Lennox-Gastaut; rufinamide, lamotrigina, topiramato e felbamato possono essere utilmente impiegati come *add-on therapy*. A partire dal 2008, infatti, FDA ed EMA hanno approvato rufinamide come farmaco aggiuntivo per il trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut nei pazienti con età superiore ai 4 anni (Arzimanoglu 2009). Nella sindrome di Dravet (epilessia mioclonica grave dell'infanzia) sembrano avere una qualche efficacia fenobarbital, valproato, benzodiazepine e topiramato (Guerreiro 1997, Guerrini 1998). Attualmente, ci sono diversi studi che dimostrano l'efficacia e la buona tollerabilità di stiripentolo nella sindrome di Dravet (Perucca 2006, Kassai 2008).

Questo farmaco è un inibitore del CYP, che, in associazione a clobazam e/o a valproato, potrebbe agire aumentando la concentrazione di un suo metabolita attivo (4'-idrossinorclobazam).

In questa sindrome, fenitoina, carbamazepina e lamotrigina possono aggravare le crisi.

## Il trattamento delle crisi non classificabili

Soprattutto nei pazienti con epilessia di recente insorgenza (che generalmente hanno avuto pochissime crisi e che possono avere EEG con anomalie aspecifiche o comunque non utili alla diagnosi), può accadere che la diagnosi differenziale tra epilessia generalizzata o parziale non sia possibile.

In questi casi, bisogna iniziare con un farmaco ad ampio spettro (vedi la colonna 1 della tabella 1 a pag. 49).

Il farmaco più spesso utilizzato è valproato, ma possono essere utilizzati anche alcuni nuovi farmaci come lamotrigina, topiramato e levetiracetam (Ding 2011).

## Cosa fare se il primo farmaco è inefficace?

In circa la metà dei pazienti, le crisi sono ben controllate da un primo farmaco antiepilettico (Mohanraj 2006). Nell'altra metà, che non risponde al primo trattamento, dopo una verifica della appropriatezza della diagnosi, è utile provare un secondo farmaco indicato per la sindrome di cui il paziente è affetto. Questa seconda monoterapia ha successo in circa il 10% dei pazienti. Tra coloro i quali non rispondono alla seconda monoterapia, le probabilità di raggiungere un completo controllo delle crisi sono ancora più modeste. Tuttavia, si può provare una terza monoterapia o una terapia di associazione. Non vi sono studi clinici che consentano di stabilire quali tentativi devono essere fatti e con quali tempi o quali tipi di associazioni sono preferibili in questi pazienti.

Nel 2010, una commissione internazionale di esperti ha definito le condizioni che caratterizzano l'epilessia farmaco-resistente: questa si realizza quando non viene ottenuta una persistente libertà dalle crisi dopo aver provato almeno due farmaci antiepilettici. Si specifica che i farmaci possono essere stati provati sia in monoterapia sia in associazione, purché siano stati somministrati a dosaggi adeguati e per un tempo sufficiente (Kwan 2010).

Nella tabella 4 sono riportate le procedure da adottare nell'epilessia farmaco-resistente.

La messa in opera di tutti i tentativi possibili per controllare le crisi del paziente non deve far dimenticare che la sua qualità di vita può essere molto peggiorata dagli effetti collaterali degli antiepilettici, mentre è influenzata in misura poco rilevante da una variazione modesta della frequenza degli episodi critici (Gilliam 2004, Perucca 2009).

### Tabella 4. Che cosa fare se il paziente ha un'epilessia farmaco-resistente

- Rivalutare la diagnosi e la terapia; identificare le pseudo-resistenze
- Valutare precocemente l'opzione chirurgica
- Ricorrere a farmaci nuovi e a combinazioni farmacologiche mirate
- Valutare misure non farmacologiche (stimolazione del nervo vago, dieta chetogena) e terapie sperimentali
- Diagnosticare e trattare le comorbidità
- Evitare il sovra-trattamento

Nelle forme di epilessia sintomatica, con crisi parziali e/o secondariamente generalizzate, oltre ai tradizionali farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, valproato e fenobarbital) tutti i nuovi farmaci in commercio in Italia (felbamato, gabapentin, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato, vigabatrin, zonisamide) hanno mostrato una certa efficacia come terapia d'associazione (Marson 1997 e 2001, Leach 2002, Chadwick 2005, Jette 2008, Hemming 2008, Ben-Menachem 2008, Lozsadi 2008, Shi 2011). Studi di lungo termine indicano che alcuni farmaci, come levetiracetam, hanno un rapporto efficacia/tollerabilità apparentemente migliore (Zaccara 2006).

Vigabatrin e felbamato, per la loro minore tollerabilità, possono essere usati solo in particolari pazienti (il primo può essere somministrato con cicli di trattamento nei pazienti affetti da sindrome di West (Pellock 2010, Pesaturo 2011); il secondo, nei pazienti affetti da sindrome di Lennox-Gastaut (Hancock 2009, Crumrine 2011).

Per la scelta del farmaco va sempre analizzata la suscettibilità del singolo paziente agli effetti avversi, soprattutto in relazione a eventuali comorbilità (Zaccara 2004, 2008, 2009 e 2011).

Le epilessie generalizzate idiopatiche sono controllate da una monoterapia con valproato in circa il 90% dei casi (Verrotti 2007).

Nel caso di persistenza delle assenze, può essere provata una terapia d'associazione con etosuccinimide (Rowan 1983) o lamotrigina (Ferrie 1995). Nelle epilessie con crisi tonico-cloniche generalizzate, topiramato è risultato efficace come terapia aggiuntiva (Biton 1999).

## I farmaci generici

Si ricorda che si definisce “generico” un farmaco commercializzato con il nome della denominazione comune internazionale e che dimostri di soddisfare criteri internazionalmente standardizzati di “essenziale similarità” rispetto al prodotto a brevetto scaduto originatore (stessa composizione, stessa dose, formulazione farmaceutica e, soprattutto, una biodisponibilità pressoché identica) (CPMP 2001). Questa dimostrazione viene acquisita attraverso il confronto dei parametri farmacocinetici critici, calcolati dopo somministrazione singola e/o ripetuta di entrambi i prodotti, in una casistica adeguata di volontari sani e/o pazienti affetti dalla patologia di interesse. Perché il generico sia considerato bioequivalente rispetto all'originatore, i limiti di confidenza al 90% della differenza di questi parametri tra generico e originatore, devono ricadere nell'intervallo tra l'80% e il 125%. Ciò implica, in teoria, che le concentrazioni plasmatiche dopo somministrazione di un generico non dovrebbero differire di più del 5-7% rispetto a quelle osservate dopo somministrazione del prodotto originatore (AMA 2002); tuttavia, alcune considerazioni farmacocinetiche (Anderson 2008, Bialer 2019) e alcuni lavori recentemente pubblicati che evidenziano come la sostituzione di un generico a un prodotto originatore sia apparentemente associata a una maggiore recidiva delle crisi epilettiche (Berg 2008 a e b, Zachry 2009, Duh 2009), indicano che, nella terapia delle epilessie, l'uso dei prodotti generici può presentare qualche rischio. Da un punto di vista generale, la comunità scientifica considera sicuro l'uso di un generico all'inizio di un trattamento antiepilettico, ma possibilmente problematica la sostituzione successiva di un farmaco di marca con un generico, tanto più se questo varia di volta in volta (Krämer 2007). Pertanto, molte società scien-

tifiche, tra cui la Lega italiana contro l'epilessia, hanno steso linee guida di trattamento che prevedono vincoli alla pratica della intercambiabilità (soprattutto della intercambiabilità arbitraria, eseguita dal farmacista) di un originatore con un generico o anche di un generico con un altro generico (Perucca 2006, Liow 2009).

## Monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci antiepilettici

Il monitoraggio dei livelli plasmatici degli antiepilettici è largamente utilizzato, anche se non vi sono prove che determini apprezzabili vantaggi in termini sia di miglior controllo clinico sia di minori effetti collaterali. E' tuttavia probabile che, in particolari sottopopolazioni di pazienti, il dosaggio sia utile.

E' importante sottolineare che il *range* terapeutico di un farmaco, spesso riportato nel referto del laboratorio che ha eseguito l'esame, ha un valore solo statistico e non consente in linea di massima di trarre alcuna decisione operativa su possibili variazioni della dose del farmaco di cui sono stati determinati i livelli (St Louis 2009). Piuttosto che al concetto di *range* terapeutico di un farmaco valido per tutti i soggetti trattati con quel farmaco, si attribuisce oggi importanza a quello di *range* terapeutico individuale, ossia al valore (che può essere diverso da soggetto a soggetto) di concentrazione plasmatica del farmaco che in un particolare individuo è associato all'efficacia ottimale del trattamento (Patsalos 2008).

In generale, il dosaggio dei farmaci antiepilettici può essere utile nelle seguenti situazioni:

- almeno una volta in ciascun soggetto, dopo aver individuato la dose clinicamente ottimale di un farmaco, per conoscerne il *range* terapeutico individuale. Questo dato potrebbe essere utile in futuro, qualora il paziente presentasse una variazione inspiegabile della frequenza delle crisi o effetti avversi dose-dipendenti, per capire se la variazione del quadro clinico dipende da fattori farmacocinetici o farmacodinamici;
- nei pazienti affetti da patologie epatiche o renali, in cui il metabolismo dei farmaci può essere modificato;
- nei pazienti in politerapia, in cui si può ritenere che siano possibili interazioni clinicamente rilevanti;
- nei pazienti in cui può essere difficile effettuare un controllo clinico degli effetti collaterali e/o delle crisi epilettiche (pazienti con ritardo mentale), bambini, pazienti in gravidanza;
- quando sono presenti segni di tossicità;
- per controllare l'adesione alla terapia.

## Quando è possibile e opportuno sospendere una terapia antiepilettica?

I pazienti che, in corso di trattamento con farmaci antiepilettici, non hanno crisi, possono essere considerati candidati a una graduale sospensione della terapia (Specchio 2004), ma non è stabilito

quale sia da preferire tra le due opzioni proponibili, interruzione precoce (>2 anni senza crisi) e interruzione tardiva (>5 anni senza crisi) (Ranganathan 2006).

Una revisione metanalitica indica che, nei bambini, particolarmente se hanno avuto crisi parziali e hanno un'EEG alterato, è opportuno aspettare più di 2 anni senza crisi prima di sospendere la terapia (Berg 1994).

Nell'adulto, sono stati condotti vari studi per quantificare il rischio di ricadiva alla sospensione e per individuare eventuali fattori predittivi. Attraverso una valutazione metanalitica, è stato calcolato che rimangono liberi da crisi circa i due terzi dei pazienti che sospendono il trattamento. Quelli che ricadono, hanno spesso la ricadiva durante o subito dopo la sospensione, in più della metà dei casi entro i primi sei mesi e nella grande maggioranza dei casi entro il primo anno (Sirven 2001).

I fattori associati alla più alta probabilità di ricaduta sono:

- una storia di crisi generalizzate tonico-cloniche;
- il trattamento con più di un antiepilettico;
- l'occorrenza di una o più crisi dopo l'inizio della terapia;
- una storia di crisi miocloniche;
- la presenza nella storia di sole crisi parziali che non hanno mai generalizzato;
- una storia di crisi neonatali;
- una durata di trattamento maggiore di dieci anni.

Un fattore che è, invece, associato a una probabilità di ricaduta più bassa è costituito dall'assenza di crisi per più di 5 anni (Altunbasak 1999, Ohta 2004).

Sulla base dei dati analizzati, risulta che la sospensione della terapia antiepilettica e il momento in cui attuarla dovrebbero essere decisi in accordo con il paziente, dopo aver discusso tutti gli aspetti. E' consigliabile che la sospensione della terapia venga effettuata gradualmente e, nel caso che il paziente sia in trattamento con più farmaci, è preferibile iniziare con la progressiva sospensione del farmaco ritenuto meno efficace. Nei pazienti affetti da epilessie generalizzate, potrebbero essere utili alcuni controlli dell'EEG durante la progressiva sospensione, in quanto la ricomparsa di anomalie parossistiche specifiche indicherebbe una maggiore probabilità di ricaduta. Nei pazienti affetti da epilessie con crisi parziali, i controlli dell'EEG non forniscono, in genere, informazioni utili.

## Sintesi e raccomandazioni

### Sintesi 1

La somministrazione continuativa di farmaci antiepilettici riduce il rischio di ricorrenza delle crisi epilettiche, ma non ha dimostrato, nell'uomo, d'interferire sull'epilettogenesi o di modificare la prognosi a lungo termine dell'epilessia.

### Sintesi 2

Dopo una crisi singola non provocata, può essere difficile stabilire se si sia trattato di un evento

isolato o della prima manifestazione di un'epilessia (crisi ricorrenti non provocate). La decisione di iniziare un trattamento farmacologico continuativo deve tener conto sia dei possibili danni legati alla ricorrenza delle crisi sia dei potenziali effetti avversi dei farmaci. Non ci sono prove che posticipare il trattamento a una seconda crisi peggiori la prognosi.

### **Sintesi 3**

Per la maggior parte dei pazienti, la monoterapia (con un solo farmaco) è considerata la scelta iniziale preferibile. Il 50% circa dei pazienti ottiene una remissione completa delle crisi con una dose abbastanza bassa del primo antiepilettico scelto.

#### **Raccomandazione 27**

**In alcuni casi particolari (interventi neurochirurgici, gravi traumi cranici, eccetera) quando si ritiene che il rischio di crisi sintomatiche acute sia molto elevato, è indicato eseguire una profilassi con antiepilettici della durata di 7-14 giorni. E' indicato anche trattare con antiepilettici dopo una prima crisi sintomatica acuta per 7-14 giorni, se si ritiene che il rischio di ricaduta sia alto.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

#### **Raccomandazione 28**

**Un trattamento continuativo con antiepilettici è indicato, dopo attenta valutazione di tutti gli aspetti medici, psicologici e sociali e dopo aver discusso questi aspetti con il paziente, quando si ritenga che, dopo una prima crisi acuta non provocata, il rischio di ricaduta sia alto (spesso la prova di ciò si ottiene dopo una seconda crisi non provocata).**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

#### **Raccomandazione 29**

**In caso di una prima crisi non provocata, l'utilizzo di farmaci antiepilettici riduce il rischio di successive ricorrenze; tuttavia, non è indicato il trattamento indiscriminato di tutte le prime crisi non provocate. In questi casi, la decisione di iniziare il trattamento può essere presa dal medico nei pazienti in cui la valutazione clinica, elettroencefalografica e di *neuroimaging* indichi un alto rischio di ricorrenze o se il paziente o, se minore i genitori, considerino tale rischio inaccettabile.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

## **Sintesi 4**

Lo sviluppo di linee guida per la terapia farmacologica è indirizzato a fornire indicazioni generali sulle opzioni possibili e su alcuni degli elementi che devono essere considerati per formulare la scelta. Il processo decisionale nel singolo caso è influenzato da molte variabili che, nell'ambito delle scelte possibili, devono essere attentamente analizzate e che non possono essere codificate.

### **Raccomandazioni sul trattamento iniziale: paziente di nuova diagnosi**

Per il trattamento delle crisi parziali semplici e complesse e delle crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate dell'adulto valgono le seguenti raccomandazioni.

#### **Raccomandazione 30**

**Carbamazepina, fenitoina, levetiracetam e zonisamide sono farmaci per i quali vi sono le maggiori prove di efficacia. Valproato, pur efficace, è meno efficace di carbamazepina.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

#### **Raccomandazione 31**

**Oltre ai precedenti farmaci, anche lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina possono essere usati in questa popolazione di pazienti. Fenobarbital, primidone e benzodiazepine potrebbero essere usati, ma sono generalmente sconsigliati.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

#### **Raccomandazione 32**

**La scelta del farmaco con cui iniziare il trattamento deve considerare il profilo generale di tollerabilità del farmaco nel singolo paziente (considerare l'età, il genere, le comorbilità e la preferenza del paziente).**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

Vengono qui di seguito riportate le raccomandazioni in merito al trattamento delle crisi parziali semplici e complesse e delle crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate del bambino.

**Raccomandazione 33**

**Per il trattamento delle crisi focali di nuova diagnosi del bambino si raccomanda l'uso in monoterapia di carbamazepina o lamotrigina**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

**Raccomandazione 34**

**E' indicato l'uso di levetiracetam, oxacarbazepina, topiramato e acido valproico, quando carbamazepina e lamotrigina siano inefficaci o non tollerati. Occorre tenere in conto i possibili effetti avversi derivanti dall'uso di acido valproico nella prima infanzia, soprattutto quando vi sia un sospetto di malattia metabolica sottostante.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III C**

Basandosi solo sulle prove di efficacia e di tollerabilità per il trattamento dei bambini con epilessia benigna con punte centro-temporali (o epilessia rolandica), laddove si optasse per un intervento terapeutico, è indicata una monoterapia.

**Raccomandazione 35**

**Valproato e carbamazepina. In situazione peculiari (per esempio, forme atipiche) quest'ultimo farmaco può indurre reazioni paradosse.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

**Raccomandazione 36**

**Possibili alternative sono rappresentate dai cosiddetti farmaci di nuova generazione quali levetiracetam e topiramato.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

Vengono qui di seguito riportate le raccomandazioni per il trattamento delle crisi parziali semplici e complesse e delle crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate dell'anziano.

### **Raccomandazione 37**

Lamotrigina è il farmaco per il quale vi sono le maggiori prove di efficacia.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 38**

Oltre a lamotrigina, anche carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, oxcarbazepina, primidone, levetiracetam, topiramato e valproato sono indicati. La scelta dipende dalle caratteristiche cliniche e dalla preferenza del paziente. Fenobarbital, fenitoina, primidone sono sconsigliati, per il loro non adeguato profilo di tollerabilità.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello III**

Vengono qui di seguito riportate la raccomandazione per il trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate dell'adulto.

### **Raccomandazione 39**

Valproato è probabilmente il farmaco più efficace, ma vi sono condizioni cliniche (nelle donne giovani) in cui può essere preferibile selezionare un altro farmaco. Anche lamotrigina, levetiracetam o topiramato possono essere usati. La scelta del farmaco dipende dalle caratteristiche cliniche e dalla preferenza del paziente.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

Vengono qui di seguito riportate le raccomandazioni per il trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate del bambino.

### **Raccomandazione 40**

Per il trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate del bambino, come monoterapia iniziale è indicato l'uso di valproato.

**Raccomandazione A, basata su prove di livello II**

**Raccomandazione 41**

Per il trattamento delle crisi di assenza del bambino e dell'adulto è indicata la monoterapia con valproato e etosuccimide.

**Raccomandazione A, basata su prove di livello II**

**Raccomandazione 42**

Per il trattamento delle crisi di assenza del bambino e dell'adulto, in caso di scarsa tollerabilità o inefficacia di etosuccimide e di valproato, si consiglia l'uso di lamotrigina.

**Raccomandazione A, basata su prove di livello II**

## Raccomandazioni per il trattamento del paziente che non ha risposto alla monoterapia iniziale

**Raccomandazione 43**

Dopo aver valutato la correttezza della diagnosi, l'aderenza alla terapia ed eventuali altri fattori che potrebbero essere responsabili dell'inefficacia della terapia, è indicato tentare una seconda monoterapia con un altro antiepilettico di prima scelta. Questo tentativo può essere fatto sia aggiungendo il nuovo farmaco a quello già usato, che sarà quindi gradualmente sospeso dopo un periodo più o meno lungo di osservazione, sia attraverso una sostituzione immediata del farmaco usato con quello nuovo. La scelta di una delle due procedure dipende dal contesto clinico (essenzialmente dal profilo di tollerabilità del farmaco iniziale). Non vi sono prove sufficienti a favore di una particolare associazione farmacologica nelle varie situazioni cliniche. La scelta va fatta in base a:

- caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci assunti dal paziente;
- efficacia dei farmaci su quello specifico tipo di crisi e il loro meccanismo d'azione;
- tollerabilità e la sicurezza dei singoli farmaci e dell'associazione proposta nella specifica situazione.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

**Raccomandazione 44**

Come nell'adulto, il trattamento in *add-on* va considerato quando un secondo e ben tollerato farmaco anticonvulsivante sia risultato inefficace.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

## **Trattamento delle crisi parziali semplici e complesse e delle crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate**

### **Raccomandazione 45**

La scelta del farmaco da aggiungere e quindi sostituire al farmaco iniziale, è indicata solo dalle caratteristiche cliniche del paziente e, più in generale, dal contesto clinico.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

## **Trattamento delle crisi parziali semplici e complesse e delle crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate del bambino**

### **Raccomandazione 46**

Considerare l'uso di levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato e acido valproico, quando carbamazepina e lamotrigina siano inefficaci o non tollerate. Vanno tenuti in conto i possibili effetti avversi derivanti dall'uso del valproato nella prima infanzia, soprattutto quando vi sia un sospetto di malattia metabolica sottostante.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

### **Raccomandazione 47**

Se il trattamento in primo *add-on* fosse non tollerato o inefficace, potranno essere anche considerati nelle strategie terapeutiche eslicarbazepina, lacosamide e zonisamide, seppure il loro utilizzo sia supportato al momento solo da segnalazione aneddotiche. Fenobarbitale e fenitoina devono essere utilizzati dopo attenta valutazione del rapporto rischi/benefici derivante da un trattamento cronico con tali medicinali in età pediatrica. Analogamente, una attenta disamina dei rischi deve essere fatta circa l'eventuale utilizzo di vigabatrin (restrizione del campo visivo, talora irreversibile).

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

## **Trattamento delle crisi generalizzate idiopatiche dell'adulto**

### **Raccomandazione 48**

E' indicato optare per un farmaco ad ampio spettro (valproato, lamotrigina, levetiracetam, topiramato). Bisogna considerare che alcuni farmaci efficaci solo sulle crisi parziali, potrebbero aggravare le crisi in questi pazienti.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello III**

**Raccomandazione 49**

Per il trattamento dei pazienti le cui crisi non controllate da una prima monoterapia sono costituite da assenze o mioclonie, è indicato usare valproato, etosuccinimide o lamotrigina (per le assenze) e valproato, levetiracetam o zonisamide (per le crisi miocloniche).

**Raccomandazione C, basata su prove di livello II**

Vengono qui di seguito riportate le raccomandazioni nel caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dell'acido valproico per il trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate del bambino.

**Raccomandazione 50**

Si consiglia l'uso della lamotrigina laddove l'acido valproico sia non tollerato o inefficace. Da precisare che l'uso di tale farmaco va evitato in caso di presenza di crisi miocloniche associate o qualora si sospetti una epilessia mioclonica giovanile (o sindrome di Janz), per il rischio di reazione paradossa con accentuazione delle crisi miocloniche.

**Raccomandazione D, basata su prove di livello III****Raccomandazione 51**

Levetiracetam, topiramato e clobazam sono indicati nel caso di inefficacia o scarsa tollerabilità dei farmaci di prima linea.

**Raccomandazione B, basata su prove di efficacia di livello II****Raccomandazione 52**

In caso di assenze e/o crisi miocloniche e/o di epilessia mioclonica giovanile (o sindrome di Janz) sono da evitare farmaci quali carbamazepina, gabapentin, oxcarbazepina, fenitoina, pregabalin, tiagabina e vigabatrin, per il rischio di reazione paradossa.

**Raccomandazione D, basata su prove di livello III**

## Sintesi 5

Le crisi presenti nelle sindromi epilettiche generalizzate sintomatiche (encefalopatie epilettogene dell'infanzia) sono di difficile trattamento e richiedono molto frequentemente un'associazione di più farmaci. Per il loro trattamento si rimanda alle linee guida internazionali.

### Raccomandazione 53

**Per il trattamento delle crisi associate alla sindrome di Landau-Kleffner e allo stato di male elettrico nel sonno sono indicati benzodiazepine, etosuccimide, valproato, ACTH e steroidi. La scelta del tipo di trattamento deve considerare le diverse caratteristiche dei farmaci e del paziente.**

### Raccomandazione B, basata su prove di livello III

### Raccomandazione 54

**In relazione alla presenza sul mercato di prodotti generici dei farmaci antiepilettici, è indicato attenersi alle seguenti norme:**

- **informare il paziente dell'eventuale esistenza di prodotti generici che offrono vantaggi talora sensibili in termini di costi. Questi prodotti sono una scelta valida per i pazienti che iniziano un trattamento (monoterapia iniziale, monoterapia di sostituzione, terapia aggiuntiva);**
- **nei pazienti già in trattamento con prodotto originatore e che hanno un controllo incompleto delle crisi può essere una scelta razionale, previa discussione con il paziente, sostituire il prodotto originatore con un generico. Nel corso della sostituzione può essere utile controllare i livelli del farmaco assunto;**
- **informare il paziente e, ove necessario, i familiari o i tutori, sulla natura e le caratteristiche di tali prodotti e sulla rigerosità della normativa che ne disciplina la commercializzazione,**
- **nei pazienti che abbiano ottenuto la remissione clinica, non è consigliata la sostituzione del prodotto generico assunto;**
- **nei pazienti in trattamento con un prodotto generico è preferibile evitare la sostituzione automatica di un generico con un altro generico. E' opportuno, pertanto, indicare nella prescrizione il produttore del generico prescelto e la non sostituibilità. Se si rendesse necessaria la sostituzione, può essere utile controllare i livelli plasmatici del farmaco assunto;**
- **per alcuni farmaci antiepilettici sono disponibili formulazioni a rilascio modificato. Queste formulazioni non sono interscambiabili con formulazioni a rilascio immediato o con prodotti generici a rilascio immediato.**

### Raccomandazione A, basata su prove di livello III

## Raccomandazioni in merito al monitoraggio dei livelli ematici dei farmaci antiepilettici

### Raccomandazione 55

La determinazione dei livelli plasmatici degli antiepilettici è indicata nelle seguenti condizioni:

- per la valutazione della *compliance*, di eventuali effetti tossici, d'interazioni farmacocinetiche e della risposta terapeutica in pazienti in cui risulta difficile ottenere un controllo clinico degli effetti collaterali e/o delle crisi epilettiche;
- nel corso della sostituzione da un farmaco generatore a generico e, viceversa, da generico ad altra formulazione;
- per valutare variazioni della farmacocinetica legate alla presenza di patologie epatiche e renali, alla gravidanza, a particolari fasi della crescita;
- all'inizio della terapia, dopo aver raggiunto la dose efficace del farmaco, per la determinazione del *range* terapeutico individuale.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello II**

### Raccomandazione 56

Nei pazienti con crisi controllate che effettuano una monoterapia e con concentrazioni plasmatiche del farmaco al di sotto del range terapeutico, non è indicato aumentare la posologia del farmaco. Invece, nei casi con epilessia resistente è indicato aumentare la dose del farmaco fino al controllo completo delle crisi, non considerando le concentrazioni plasmatiche, ma solo la tollerabilità.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

## Raccomandazioni per la sospensione della terapia

### Raccomandazione 57

E' indicato discutere con il paziente la possibilità di sospendere i farmaci dopo che le crisi siano state controllate per almeno 2 anni.

**Raccomandazione C, basata su prove di efficacia di livello II**

### **Raccomandazione 58**

**Prima di procedere alla sospensione, è indicato valutare tutti i fattori che possono meglio definire il rischio di ricaduta.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 59**

**E' indicato valutare con il paziente tutte le possibili conseguenze, anche sociali e psicologiche, derivanti dalla scelta tra sospendere o continuare la terapia.**

**Raccomandazione D, basata su prove di livello III**

### **Raccomandazione 60**

**Se viene considerata la sospensione della terapia, è indicato ridurre la dose giornaliera gradualmente nel corso di alcuni mesi.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello II**

## **Bibliografia**

- Altunbağ S et al. Relapse risk analysis after drug withdrawal in epileptic children with uncomplicated seizures. *Seizure* 1999; 8: 384-89.
- American Medical Association. Featured Report: Generic Drugs (A-02), 2002. [www.ama-assn.org/ama/pub/category/print/15279.html](http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/print/15279.html)
- Anderson GD. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 173-80.
- Arts WF et al. When to start drug treatment for childhood epilepsy: the clinical-epidemiological evidence. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13: 93-101.
- Arzimanoglou A et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93.
- Barry M et al. Protease inhibitors in patients with HIV disease: clinically important pharmacokinetic consideration. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 194-209.
- Baulac M et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 579-88.

- Beach R et al. The importance of acknowledging clinical uncertainty in the diagnosis of epilepsy and non-epileptic events. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1219-22.
- Beghi E et al. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: S 2-8. Beghi E. Management of a first seizure. General conclusions and recommendations. *Epilepsia* 2008; 49: S58-61.
- Beghi E. The management of a first seizure-still a major debate. *Epilepsia* 2008; 49: S1.
- Beghi E. Treating epilepsy across its different stages. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 85-92.
- Ben-Menachem E et al. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther* 2008; 30: 1180-95.
- Berg AT et al. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-08.
- Berg MJ et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008; 71: 525-30.
- Berg MJ et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient and physician perceptions. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 693-99.
- Berkovic SF et al; Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 1751-60.
- Bialer M et al. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia* 2010; 51: 941-50.
- Bill PA et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 195-204.
- Biton V et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999; 52: 1330-37.
- Brodie MJ et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet*. 1995; 345: 476-79.
- Brodie MJ et al. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-87.
- Brodie MJ et al. for Gabapentin Study Group 945-212. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 993-1000.
- Brodie MJ et al; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-08.
- Camfield P et al. Special considerations for a first seizure in childhood and adolescence. *Epilepsia* 2008; 49: S40-44.
- Chadwick DW et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology* 1998; 51: 1282-88.
- Chadwick DW et al. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001416.
- Chiron C et al. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52: S72-75.

- Christe W et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 26: 451-60.
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA) Note for Guidance for the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 26 July 2001, EMA, London. [www.eudra.org/emea.html](http://www.eudra.org/emea.html)
- Crumrine PK. Management of seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *Paediatr Drugs*. 2011; 13: 107-18.
- Dam M et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-76.
- Ding YX et al. Retrospective analysis of the effectiveness of first-line antiepileptic drugs for generalized onset and unclassified epileptic seizures in Chinese children. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 279-84.
- Dowling SJ. Hepatitis A in three patients taking sodium valproate. *Lancet* 1984; 1: 963-64.
- Duh MS et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009; 72: 2122-29.
- Duncan S. Teratogenesis of sodium valproate. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 175-80.
- Epilepsy and HIV; a dangerous combination. *Lancet Neurol* 2007; 6: 747.
- Ferrie CD et al. Lamotrigine as add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 200-02.
- Fisher RS et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-72.
- Fisher RS et al. Debate: When does a seizure imply epilepsy? *Epilepsia* 2008; 49: S7-12.
- Gamble CL et al. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD001031.
- Gayatri NA et al. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 394-98.
- Gilliam F et al. Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. *Neurology* 2004; 63: S9-12.
- Glauser TA et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2237-44.
- Glauser T et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-120.
- Glauser TA et al; EPMN-106/INT-28 Investigators. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol* 2007; 22: 693-99.
- Glauser T et al. ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-63.
- Guerreiro MM et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 205-13.

- Guerrini R et al. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998; 39: S2-10.
- Guerrini R et al. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 1473-80.
- Guerrini R et al. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* Article first published online: 22 FEB 2014 | DOI: 10.1111/epi.12548
- Hancock EC et al. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (3): CD003277.
- Harden CL et al; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. 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: 133-41.
- Hauser WA et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med.* 1998; 338: 429-34.
- Hemming K et al. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3): CD007302.
- Haut SR et al. Considerations in the treatment of a first unprovoked seizure. *Semin Neurol* 2008; 28: 289-96.
- Hugen PW et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 465-70.
- Jette N et al. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3): CD001417.
- Kassai B et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49: 343-48.
- Krämer G et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 46-52.
- Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
- Leach JP et al. Remacemide for drug-resistant localization related epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4): CD001900.
- Liow K. Understanding patients' perspective in the use of generic antiepileptic drugs: compelling lessons for physicians to improve physician/patient communication. *BMC Neurol* 2009; 9: 11.
- Lozsadi D et al. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1): CD005612.
- Maillard L et al. Risk of epilepsy after a first epileptic seizure in adults: Can we predict the future? *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165: 782-88.
- Marson AG et al. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38: 859-80.

- Marson AG et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001030.
- Marson AG et al. Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res* 2001; 46: 259-70.
- Marson AG et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 505-13.
- Marson AG et al; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-26.
- Mattson RH et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-51.
- Mattson RH et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 765-71.
- Mercadé-Cerdá JM et al for Sociedad Andaluza de Epilepsia. Clinical practice guidelines of the Andalusian Epilepsy Society on prophylaxis and treatment of acute symptomatic epileptic seizures. *Rev Neurol* 2009; 49: 270-76.
- Michelucci R. Optimizing therapy of seizures in neurosurgery. *Neurology* 2006; 67: S14-18.
- Miller LC et al. Treatment strategies after a single seizure: rationale for immediate versus deferred treatment. *CNS Drugs* 2007; 21: 89-99.
- Mintzer S et al. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* 2009; 50: S42-50.
- Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 164-69.
- Mohanraj R et al. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006; 13: 277-82.
- Muller M et al. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003615.
- Musicco M et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology* 1997; 49: 991-98.
- Nieto-Barrera M et al; Lamictal vs Carbamazepine Study Group. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 46: 145-55.
- Noachtar S et al; N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70: 607-16.
- Ohta H et al. Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization-related epilepsies. *Brain Dev* 2004; 26: 19-25.
- Patsalos PN et al. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurology* 2003; 2: 473-81.
- Patsalos PN et al. Antiepileptic drugs; best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239-76.

- Pellock JM et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51: 2175-89.
- Perucca E et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsi*. 1998; 39: 5-17.
- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharm* 2005; 61: 246-55.
- Perucca E et al. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47; S16-20.
- Perucca P et al. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009; 72: 1223-29.
- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 246-55.
- Pesaturo KA et al. Vigabatrin for infantile spasms. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 298-31.
- Posner E. Absence seizures in children. *Clin Evid (Online)*. 2008 Jan 10; 2008. pii: 0317.
- Privitera MD et al; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-75.
- Ranganathan LN et al. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD005003.
- Reunanen M et al. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 23: 149-55.
- Reséndiz-Aparicio JC et al. A randomised open trial comparing monotherapy with topiramate versus carbamazepine in the treatment of paediatric patients with recently diagnosed epilepsy. *Rev Neurol* 2004; 39: 201-04.
- Riechelmann RP et al. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 592-600.
- Rowan AJ et al. Valproate-ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol* 1983; 40: 797-802.
- Rowan AJ et al. for VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-73.
- Saetre E et al. LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007; 48: 1292-302.
- Sathasivam S et. First seizure - to treat or not to treat? *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1920-25.
- Sazgar M et al. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 227-34.
- Shi LL et al. Felbamate as an add-on therapy for refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD008295.
- Shinnar S et al. Do occasional brief seizures cause detectable clinical consequences? *Prog Brain Res* 2002; 135: 221-35.
- Sirven JI et al. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD001902.
- Specchio LM et al. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs* 2004; 18: 201-12.

- St Louis EK. Monitoring antiepileptic drugs: a level-headed approach. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7: 115-9.
- Steiner TJ et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999; 40: 601-07.
- Taylor S et al. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002217.
- Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515-24.
- Tudur S et al. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (4): CD001769.
- Tudur SM et al. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database SystRev* 2002; 2: CD001911.
- Tudur SM et al. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD001904.
- Vecht CJ et al. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006; 67: S10-13.
- Verrotti A et al. Old and new antiepileptic drugs for the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Curr Clin Pharmacol* 2007; 2: 249-59.
- Wheless JW et al; EPMN-105 Study Group. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19: 135-41.
- Wheless JW et al. Treatment of paediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007; 9: 353-412.
- Wick W et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Onkologie* 2005; 28: 391-96.
- Wirrell EC et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* 2013; 54: 1595-604.
- Zaccara G et al. Adverse motor effects induced by antiepileptic drugs. *Epileptic Disord* 2004; 6: 153-68.
- Zaccara G et al. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 157-68.
- Zaccara G et al. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1223-44.
- Zaccara G et al. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008; 17: 405-21.
- Zaccara G. Neurological comorbidity and epilepsy: implications for treatment. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 1-15.
- Zaccara G et al. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* 2011; 52: 826-36.
- Zachry WM et al. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia* 2009; 50: 493-500.

## Altre opzioni farmacologiche e terapie alternative

### Stimolazione vagale (Vagus Nerve Stimulation, VNS)

La VNS è una metodica impiegata nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente, quando la terapia chirurgica non è indicata o non è gradita dal paziente. Consiste nella stimolazione intermittente del nervo vago di sinistra, a livello del collo, ottenuta mediante elettrodi connessi a un generatore di impulsi impiantato in una tasca sottocutanea in regione sottoclaveare. La VNS è stata approvata dalla Food and Drug Administration nel 1997 e dalle agenzie di registrazione europee e canadese come terapia aggiuntiva per ridurre la frequenza di crisi in soggetti adulti ed in adolescenti di età maggiore ai 12 anni con crisi parziali refrattarie ai farmaci antiepilettici. Successivamente, il suo uso è stato esteso anche a pazienti con epilessia generalizzata sintomatica farmaco-resistente. Una metanalisi recente (Englot 2011) conclude che la VNS appare una modalità di trattamento efficace nel ridurre le crisi parziali in circa il 50% dei pazienti trattati e globalmente ben tollerata. Gli eventi avversi associati al trattamento (abbassamento della voce, tosse, dolore, parestesie e dispnea) appaiono ragionevolmente tollerati e l'abbandono non è frequente. Gli eventi avversi tipici dei farmaci antiepilettici come l'atassia, le vertigini, la stanchezza, la nausea e la sonnolenza non sono statisticamente associati al trattamento. I dati di lungo termine indicano un incremento dell'efficacia della VNS nel tempo.

Benché la VNS sia attualmente approvata come terapia aggiuntiva per soggetti di età maggiore ai 12 anni, l'insieme delle esperienze positive maturate nel corso degli anni anche nel bambino induce a considerare la VNS come terapia aggiuntiva in bambini con epilessia parziale o generalizzata farmaco-resistente ed in particolare nella sindrome di Lennox Gastaut (Morris 2013).

### Stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation, DBS)

La DBS è una metodica che sta cominciando a essere impiegata nel trattamento dell'epilessia, quando le terapie convenzionali hanno fallito.

Consiste nella stimolazione di specifiche aree cerebrali mediante elettrodi impiantati in stereotassi, procedura neurochirurgica che consente di raggiungere con estrema precisione le aree desiderate.

L'applicazione di stimolazioni elettriche terapeutiche in aree/circuiti cerebrali disfunzionali responsabili dell'epilessia dovrebbe prevenire la generazione e la propagazione delle crisi.

Il successo della DBS osservato a partire dagli anni '90 nel trattamento della malattia di Parkinson ha spinto gli epilettologi a considerare la metodica anche per l'epilessia.

Aree cerebrali di interesse per la DBS nell'epilessia sono: il nucleo anteriore del talamo, il nucleo centromediano del talamo, il nucleo subtalamico, l'ippocampo, il nucleo caudato e il cervelletto (Lega 2010).

Uno studio clinico randomizzato e controllato ha recentemente valutato gli effetti della stimolazione bilaterale del nucleo anteriore del talamo in 110 pazienti adulti affetti da epilessia parziale farmaco-resistente (Fisher 2010). Dopo un *follow-up* di 3 mesi, i pazienti trattati avevano una riduzione mediana delle crisi del 40,4%, rispetto al 14,5% nel gruppo di controllo; dopo 2 anni di

trattamento avevano una riduzione mediana del 56% e, per il 54%, erano *responder*; i tassi di complicanze erano modesti.

Sulla base di questo studio, la DBS del nucleo anteriore del talamo ha ottenuto l'approvazione da parte della Comunità europea, ma non ha ancora ottenuto l'approvazione da parte della Food and Drug Administration.

## Dieta chetogena

Si tratta di una dieta ad alto contenuto di grassi e basso contenuto di proteine e carboidrati, calibrata sul soggetto e rigidamente controllata dal medico e dal nutrizionista.

In studi retrospettivi non controllati (Swink 1997, Swink 1997), si è osservato che una proporzione compresa tra il 60% e il 75% dei bambini con epilessia farmaco-resistente trattati con la dieta in aggiunta alla terapia farmacologica, dimezzava le crisi. Uno studio prospettico su 150 bambini ha recentemente confermato l'efficacia della dieta, mostrando che il 32% dei bambini otteneva una riduzione delle crisi maggiore del 90% dopo 6 mesi e il 27% continuava a presentare tale riduzione dopo un anno di trattamento (Vining 1998). Nella sindrome da deficit di Glut 1, l'utilizzo della dieta chetogena, determina un miglioramento degli esiti nel lungo termine (Levy 2003). Tuttavia, questa procedura è anche gravata di importanti effetti collaterali, che, nel breve termine, comprendono disidratazione, ipoglicemia, vomito diarrea e anoressia e nel lungo termine nefrolitiasi (5-8% dei bambini trattati), infezioni ricorrenti, alterazioni metaboliche (iperuricemia, ipocalcemia, riduzione degli aminoacidi plasmatici, acidosi, ipercolesterolemia) irritabilità, letargia ed altre (Bank 2008). E' stato recentemente segnalato il decesso di due bambini in corso di trattamento con dieta chetogena per cardiomiopatia correlata a deficit di selenio (Mullen 2011). Per questi motivi, è opportuno che tale opzione terapeutica sia adottata solo dopo un'attenta valutazione delle procedure e una sorveglianza continua da parte di personale esperto che includa il monitoraggio elettro-cardiografico (ECG), ecocardiografia e dosaggio dei livelli di selenio.

Meno definiti sono i risultati della dieta chetogena nell'adulto in cui è, comunque, più difficile raggiungere la condizione di chetosi e modificare le abitudini dietetiche. Vi sono, tuttavia, alcune osservazioni che mostrano efficacia della dieta chetogena anche nell'adulto (Coppola 2002).

## Farmaci immunomodulanti e plasmaferesi

Studi di laboratorio e osservazioni cliniche suggeriscono una genesi autoimmune per alcune forme d'epilessia umana e sperimentale, tanto da far ipotizzare l'esistenza di differenti sottotipi di sindromi epilettiche, caratterizzate da anomalie specifiche del sistema immune. Su questa base teorica, è stato proposto, nel trattamento di alcune particolari forme di epilessia con crisi resistenti, l'utilizzo di farmaci con azione immunomodulante, come gli steroidi, la ciclofosfamida, alte dosi d'IgG per via venosa o della plasmaferesi. Per questo tipo di terapie, attualmente, vi sono prove d'efficacia che riguardano quasi esclusivamente l'utilizzo di prednisone o di ACTH nel trattamento della sindrome di West, mentre altri tipi d'indicazione, come l'utilizzo delle IgG nella sindrome di West, nella sindrome di Lennox Gastaut (Hancock 2003), nella LKS (Mikati 2000), nella sindrome di Rasmussen (Granata 2000) e nell'encefalite limbica (Matà 2008) non sono ancora standardizzate e sono

necessari studi controllati su casistiche più ampie che prevedano anche il controllo di *marker* immunologici per precisare le reali indicazioni e ottimizzare i protocolli di somministrazione.

## Calcio-antagonisti

E' stato dimostrato che il calcio ha un ruolo significativo nella regolazione dell'eccitabilità neuronale, nell'inizio, mantenimento e propagazione della scarica epilettica sia come modulatore della trasmissione sinaptica sia come secondo messaggero. Su questa base teorica, i calcio-antagonisti sono stati proposti come potenziali farmaci antiepilettici. Tuttavia, gli effetti clinici di questi farmaci sono dubbi. Gli studi effettuati mostrano che il trattamento con flunarizina ha un debole effetto sulla frequenza delle crisi, ma è gravato da un elevato tasso d'interruzione per effetti avversi. Non esistono, inoltre, prove convincenti per l'uso di nimodipina e nifedipina nei pazienti con crisi epilettiche resistenti ai classici anticonvulsivanti (Chaisewikul 2001).

## Acetazolamide

Acetazolamide ha proprietà anticonvulsivanti nell'animale ed esistono alcune osservazioni sull'uomo, prevalentemente in aperto, che suggeriscono la possibilità di utilizzo del farmaco sia nelle crisi parziali sia generalizzate, incluse le assenze e le mioclonie. Valutare, tuttavia, la reale utilità di questo farmaco è difficile, in quanto il trattamento cronico induce tolleranza (Resor 1995).

## Stimolazione visiva

Nelle epilessie fotosensibili le crisi possono essere indotte da stimoli fotici dell'ambiente (Quirk 1995). Esse hanno un picco d'incidenza nell'età pediatrica, verso gli 11 anni e sono caratterizzate da crisi miocloniche, tonico-cloniche, assenze o crisi focali a esordio occipitale (Guerrini 2006). Alcune crisi isolate o ripetute si possono verificare quando il bambino gioca con un *video-game* o davanti al televisore. Le crisi si possono manifestare come tonico-cloniche generalizzate o come attacchi prolungati con vomito (Panayiotopoulos 1999). Se le crisi sono infrequenti, possono essere sufficienti misure preventive. Il possibile scatenamento delle crisi da parte di una televisione a 50 Hz si riduce aumentando la luce nell'ambiente e facendo guardare lo schermo a una distanza maggiore di 2-5 metri. Le televisioni a 100 Hz sono molto meno provocative (Ricci 1998); occhiali con vetri polarizzati si sono dimostrati efficaci nei casi più gravi (Kepecs 2004).

## Stimolazione magnetica transcranica (SMT)

Il razionale dell'utilizzo della SMT nelle epilessie si basa sull'osservazione che l'applicazione di stimoli magnetici ripetuti, mediante un apposito *coil* di stimolazione posto in corrispondenza del vertice del cranio, ha mostrato capacità d'inibire l'eccitabilità cerebrale per periodi di tempo relativamente lunghi dopo la fine dell'applicazione. Uno studio controllato, paragonando pazienti trattati con stimolazione attiva o placebo, ha concluso, tuttavia, che l'effetto della SMT sulla frequenza delle crisi è lieve e di breve durata (Theodore 2002).

## Yoga

Lo yoga è un atteggiamento psico-filosofico-culturale di conduzione di vita d'antica tradizione indiana, che è ritenuto in grado di favorire il rilassamento. Lo stress è ritenuto un fattore scatenante per le crisi epilettiche e, di conseguenza, lo yoga, considerando anche l'assenza di effetti collaterali e l'accettazione interiore da parte del paziente, è stato proposto come una piacevole opzione terapeutica per l'epilessia. Tuttavia, gli studi effettuati fino a oggi non rendono possibili conclusioni definitive circa la possibile efficacia della sua pratica (Ramaratnam 2000).

## Trattamenti psicologici

Interventi psicologici come la terapia di rilassamento, la terapia cognitivo-comportamentale, l'EEG *biofeedback* sono stati impiegati, singolarmente o in combinazione, nel trattamento dell'epilessia per ridurre la frequenza delle crisi e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Gli studi finora effettuati sono di qualità scarsa dal punto di vista metodologico e limitati a un ristretto numero di pazienti. Non è possibile, quindi, trarre conclusioni circa l'efficacia dei suddetti trattamenti nell'epilessia (Ramaratnam 2001).

## Marijuana

La dimostrazione dell'efficacia antiepilettica della marijuana in alcuni modelli sperimentali di epilessia (Wallace 2003) ha suggerito l'utilizzo di tale sostanza nell'uomo. Anche se alcuni studi non controllati hanno suggerito che questo cannabinoide possa esercitare un effetto antiepilettico, attualmente i dati disponibili per stabilire la sua reale efficacia nei pazienti con epilessia non sono sufficienti (Gordon 2001).

## Agopuntura

Vi è un accresciuto interesse nelle terapie alternative per l'epilessia, tra cui l'agopuntura. Nonostante i molti studi osservazionali, tuttavia, rimane incerta l'efficacia e la sicurezza di questa metodica nel trattamento delle crisi epilettiche. Le prove attuali non indicano che l'agopuntura sia un trattamento efficace per l'epilessia (Cheuk 2006).

## Vitamine

Il supplemento dietetico di acido folico è raccomandato nella donna con epilessia (come nelle altre) in prospettiva di una gravidanza per ridurre il rischio di spina bifida nel concepito ed è consigliata, durante il parto, la somministrazione di vitamina K per ridurre il rischio di malattia emorragica del neonato.

Per le altre vitamine, in considerazione di difetti metodologici e di un limitato numero di studi, non ci sono prove sufficienti che ne consiglino l'uso di routine nei pazienti con epilessia. Sono necessari ulteriori studi per definire, in particolare, l'utilità dei supplementi di vitamina D per preve-

nire l'osteomalacia, di folati per prevenire il rischio vascolare mediato all'iperomocistemia associata ai FAE, e il ruolo della vitamina E e della tiamina per migliorare le funzioni cognitive.

## Sintesi e raccomandazioni

### Sintesi 1

La VNS è una metodica impiegata nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente. Tecnicamente consiste nella stimolazione intermittente del nervo vago di sinistra, a livello del collo ottenuta mediante elettrodi connessi a un generatore di impulsi impiantato in una tasca sottocutanea in regione sottoclaveare.

#### Raccomandazione 61

**La VNS è un'opzione terapeutica palliativa indicata in pazienti di età > 12 anni con epilessia parziale resistente ad almeno due farmaci di prima scelta usati in monoterapia o in associazione che abbiano controindicazioni o rifiutino l'approccio chirurgico classico.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello III**

#### Raccomandazione 62

**La VNS è un'opzione terapeutica palliativa indicata in bambini con epilessia parziale o generalizzata non candidati alla chirurgia resettiva dell'epilessia e nel trattamento delle crisi associate alla sindrome di Lennox Gastaut prima di ricorrere a una callosotomia.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello III**

### Sintesi 2

La DBS è una metodica che sta cominciando a essere impiegata nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente, quando le terapie convenzionali hanno fallito. Consiste nella stimolazione di specifiche aree cerebrali mediante elettrodi impiantati in stereotassi.

#### Raccomandazione 63

**La DBS è indicata come opzione terapeutica per pazienti adulti con epilessia farmaco-resistente, quando i trattamenti convenzionali hanno fallito. La gestione operativa di tale metodica prevede il coinvolgimento di centri con esperienza chirurgica stereotassica.**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello III**

### **Sintesi 3**

E' indicato che la dieta chetogena sia proposta ed effettuata solo da personale esperto in pazienti pediatrici con epilessia farmaco-resistente dopo che siano stati valutati i rischi e benefici di tale trattamento. Studi di laboratorio e osservazioni cliniche suggeriscono una genesi autoimmune per alcune forme d'epilessia sperimentale e umana. Le principali prove circa l'efficacia di terapie immunomodulanti riguardano l'uso del prednisone o dell'ACTH nel trattamento della sindrome di West.

### **Sintesi 4**

Le IgG per via venosa o i trattamenti di plasmaferesi sono indicati solo per la terapia di rare e specifiche forme di epilessia (per esempio l'encefalite di Rasmussen e le encefaliti limbiche non paraneoplastiche) di particolare e difficile gestione selezionate da personale esperto.

### **Sintesi 5**

L'efficacia di flunarizina come antiepilettico è debole e il farmaco non è ben tollerato come terapia aggiuntiva. Non vi sono, inoltre, prove d'efficacia antiepilettica per altri calcio-antagonisti come nimodipina e nifedipina.

Acetazolamide ha proprietà anticonvulsivanti nell'animale e nell'uomo. Tuttavia, valutare la reale utilità di questo farmaco è difficile in quanto il trattamento cronico induce tolleranza.

### **Sintesi 6**

Nelle epilessie fotosensibili, le crisi possono essere indotte da stimoli fotici dell'ambiente. Il possibile scatenamento delle crisi da parte di una televisione a 50 Hz si riduce aumentando la luce nell'ambiente e facendo guardare lo schermo a una distanza >2-5 metri. Le televisioni a 100 Hz sono molto meno provocative. Occhiali con vetri polarizzati si sono dimostrati efficaci nei casi più gravi.

### **Sintesi 7**

E' ipotizzato che la SMT possa avere una certa efficacia nel ridurre la frequenza delle crisi epilettiche nei pazienti con epilessia farmaco-resistente. Non vi sono, tuttavia, prove sufficienti a giustificare il suo utilizzo a tale scopo.

#### **Raccomandazione 64**

**Non vi sono prove sufficienti per stabilire che la tecnica dello yoga sia efficace nel trattamento dell'epilessia.**

**Non vi sono prove sufficienti per stabilire che l'agopuntura sia efficace nel trattamento dell'epilessia.**

**Non vi sono prove sufficienti per stabilire se i trattamenti psicologici siano efficaci nel controllo delle crisi epilettiche.**

**L'efficacia della marijuana come antiepilettico non è dimostrata nell'uomo.**

#### **Raccomandazione D, basate su prove di livello IV**

## Bibliografia

- Bank IM et al. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 429-31.
- Chaisewikul R et al. Calcium antagonists as an add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (4): CD002750
- Cheuk DK et al. Acupuncture for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (2): CD005062.
- Coppola G et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res* 2002; 48: 221-27.
- Englot DJ et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011; 115: 1248-55.
- Fisher R et al for SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899-908.
- Gordon E et al. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1266-72.
- Granata T et al. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis, *Neurology* 2003; 61: 1807-10.
- Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
- Hancock E et al. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3): CD003277
- Kepecs MR et al. A novel nonpharmacologic treatment for photosensitive epilepsy: a report of three patients tested with blue cross-polarized glasses. *Epilepsia* 2004; 45: 1158-62.
- Lega BC et al. Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: update on current data and future directions. *Neurobiol Dis* 2010; 38: 354-60.
- Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3): CD001903.
- Mata S et al. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase anti-bodies. *J Neuroimmunol* 2008; 199: 155-59.
- Mikati M et al. Use of intravenous immunoglobulins as initial monotherapy in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2000; 41: 880-86.
- Morris III GL et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 13: 297-303.
- Mullen SA et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* 2011; 68: 1152-55.
- Nordli DR Jr et al. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia* 1997; 38: 743-49.
- Quirk JA et al. Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 260-67.
- Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord* 1999; 1: 205-16.
- Ramaratnam S et al. Yoga for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001524.
- Ramaratnam S et al. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (4): CD002029.

- Resor SR et al. Other antiepileptic drug: acetazolamide. In: Antiepileptic Drugs Fourth Edition, Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. Raven Press New York, 1995; 969-85.
- Ricci S et al. Epilepsy provoked by television and video games: safety of 100 Hz screens. *Neurology* 1998; 50: 790-93.
- Swink TD et al. The ketogenic diet. *Adv Pediatr* 1997; 44: 297-329.
- Theodore WH et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002; 59: 560-62.
- Vining EP et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998; 55: 1433-37.
- Wallace MJ et al. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 129-37.

## Chirurgia delle epilessie

La chirurgia delle epilessie rappresenta un approccio terapeutico che dovrebbe essere considerato nei casi di epilessia non trattabile farmacologicamente, con crisi frequenti o invalidanti. In presenza di crisi controllate dalla terapia farmacologica, l'indicazione a un intervento neurochirurgico è da considerare solo se la lesione cerebrale ha una potenzialità evolutiva. Nel bambino, considerando la maggiore aspettativa di vita e il potenziale impatto negativo della epilessia sintomatica sullo sviluppo neurocognitivo, la chirurgia dell'epilessia può essere presa in considerazione precocemente dopo il fallimento di due farmaci antiepilettici utilizzati in modo appropriato o in caso di effetti collaterali disabilitanti indipendentemente dall'eziologia (Guerrini 2007) o nel caso in cui un attento monitoraggio delle funzioni cognitive evidenzia un arresto o una regressione delle acquisizioni (Guerrini 2006, Obeid 2009, a e b).

Per conseguire l'obiettivo di trattare chirurgicamente l'epilessia resistente ai farmaci è necessario identificare la zona epilettogena, ossia la zona da cui originano le crisi e la cui rimozione può determinarne la risoluzione. Lo scopo della chirurgia è provvedere alla sua completa resezione, utilizzando, in casi selezionati, procedure invasive di registrazione (griglie-strip subdurali, elettrodi di profondità). Se la lesione corrisponde esattamente all'area epilettogena, la procedura neurochirurgica potrà essere di lesionectomia; se l'area epilettogena include una superficie di tessuto cerebrale limitrofo, la chirurgia sarà di lesionectomia più cortectomia.

Nei casi di multifocalità o bilateralità delle crisi, oppure quando la zona epilettogena, pure unica, coinvolge zone eloquenti (aree del linguaggio o motorie), o quando non sia possibile definirne con precisione localizzazione e lateralizzazione, possono essere proposte procedure chirurgiche alternative che comprendono la callosotomia anteriore, posteriore o totale, le resezioni multiple subpiali, la VNS e gli interventi di stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS) (Privitera 2002, Guerrini 2006).

Secondo stime conservative, almeno 1,7 su 100.000 abitanti potrebbe essere candidato a un intervento di cortectomia o di lesionectomia. Nell'adulto, l'eziologia di più frequente riscontro è la sclerosi dell'ippocampo e, conseguentemente, la procedura chirurgica più definita riguardo agli esiti è la lobectomia temporale antero-mediale. Dati ottenuti da fonti multiple suggeriscono che il 55-

70% dei pazienti sottoposti a tale intervento e circa il 30-50% dei pazienti sottoposti a resezione extratemporale possono ottenere un completo controllo delle crisi (Guldvog 1991, Dasheiff 1997, Wiebe 2001, Jones 2002). Nel bambino, vista la minore incidenza di sclerosi dell'ippocampo rispetto ad altre eziologie come displasie e tumori, gli interventi più frequenti sono le resezioni focali o lobari in sede temporale e frontale con percentuali di successo dal 55 al 75% dei casi (Harvey 2008).

Nonostante nell'ultimo decennio vi sia stato un considerevole sforzo nel cercare di definire più precisamente le prove sulla sicurezza e sull'efficacia della chirurgia delle epilessie, vi è un solo studio controllato (Wiebe 2001) che analizza le differenze tra il trattamento medico e chirurgico. Questo studio ha mostrato la superiorità della chirurgia sulla parte anteriore del lobo temporale nei confronti della terapia medica riguardo al controllo delle crisi, alla qualità della vita, alla possibilità di occupazione e di carriera scolastica. Un recente studio (Engel 2012) ha dimostrato che anche la terapia chirurgica precoce (2 anni dopo l'insorgenza) della epilessia temporo-mesiale è superiore alla sola terapia medica nel conseguimento della libertà da crisi e nel miglioramento della qualità di vita. Non esistono, invece, studi randomizzati che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza delle resezioni extratemporali, delle procedure chirurgiche alternative e della chirurgia dell'epilessia nel bambino (Taylor 1997, Duchowny 1999, EFNS 2000, Devlin 2003, Mathern 2006, Cross 2006, Van Schooneveld 2013). Inoltre, anche se vi è un generale consenso che il trattamento chirurgico effettuato precocemente nel bambino possa ridurre l'effetto deleterio delle crisi farmacoresistenti e dei farmaci antiepilettici sullo sviluppo cognitivo, non esistono studi longitudinali che abbiano fornito dati certi relativamente agli effetti diretti della chirurgia dell'epilessia sulle capacità cognitive e sugli aspetti comportamentali in età pediatrica.

### **Selezione dei pazienti candidati alla chirurgia per epilessia intrattabile: indicazioni generali**

La selezione dei candidati a un intervento di chirurgia per l'epilessia tiene conto di numerosi fattori, in particolare della frequenza, del tipo e della gravità delle crisi e dell'impatto di crisi ripetute sulla qualità della vita. La frequenza di crisi parziali può variare da poche al mese o alla settimana a plurigiornaliere. Anche le diverse manifestazioni cliniche possono variare determinandone anche un differente impatto sociale: in alcuni casi, solo il paziente può accorgersi di avere avuto una crisi, mentre in altri le crisi possono compromettere notevolmente le comuni attività, l'apprendimento, il livello occupazionale e i rapporti familiari. I requisiti da considerare sono:

- presenza di un'epilessia focale (con crisi parziali con o senza secondariamente generalizzate) con crisi che interferiscono con le attività quotidiane o con le funzioni lavorative;
- nel bambino, presenza di una epilessia grave farmacoresistente con associata regressione/arresto dello sviluppo psicomotorio;
- documentata resistenza al trattamento farmacologico. Questa è, in genere, definita come la persistenza delle crisi nonostante l'utilizzo adeguato di FAE con almeno 2 farmaci di prima linea appropriati per la sindrome epilettica, sia in monoterapia sia in combinazione. I farmaci dovrebbero essere utilizzati fino al limite della tolleranza e dovrebbero essere tenuti sotto controllo i livelli plasmatici allo scopo di valutare l'adesione alla terapia;

- età del paziente preferibilmente compresa tra 1-60 anni, per limitare le complicanze della chirurgia, anche se, in caso di epilessia grave, sono sempre più numerosi i pazienti operati prima dell'anno di età. In genere, questi bambini hanno patologie emisferiche (malformazioni sviluppo corticale, esito di sofferenza perinatale) e sono trattati con resezioni multilobari o emisferotomia (Harvey 2008);
- possibilità di identificare una zona epilettogena (regione/i corticale/i in cui originano e si propagano le scariche epilettiche) unica e stabile, la cui rimozione non è attesa generare nuovi deficit neurologici o neuropsicologici inaccettabili. Le resezioni a carico del lobo temporale possono associarsi a deficit di memoria verbale e visuospatiale in parte reversibili, in relazione alla sede ed estensione dell'intervento e al livello cognitivo basale e all'età del paziente (Helmstaedter 2008). Le lobectomie temporali, come pure le resezioni in area parieto-occipitale, determinano deficit di campo visivo più o meno ampi (Hefter 2005);
- durata della malattia: negli adulti non dovrebbe essere inferiore a 2 anni; nelle situazioni acute di pericolo per la vita è accettabile una durata più breve, ma sufficiente a stabilire la non trattabilità. Nei bambini potrebbe essere appropriato un periodo inferiore ai 2 anni. Dovrebbero essere considerati, in questo, gli effetti a lungo termine dell'attività epilettica e dei FAE sulle attività cognitive, particolarmente in certi stadi cruciali dello sviluppo; esistono solo due studi controllati (Wiebe 2001, Engel 2012) che analizzano le differenze tra il trattamento medico e chirurgico, ma entrambi negli adulti con epilessia temporo-mesiale.

## Valutazione pre-chirurgica

L'obiettivo della valutazione pre-chirurgica è quello d'identificare i candidati per la chirurgia. Per tale motivo, il protocollo di valutazione pre-chirurgica deve includere:

- diagnosi e classificazione dell'epilessia: a questo scopo vanno eseguiti l'anamnesi familiare e personale, l'esame neurologico e psichiatrico, la ricerca accurata dei segni e dei sintomi interictali/ictali, la valutazione degli EEG intercritici e delle neuroimmagini;
- localizzazione elettrofisiologica della zona epilettogena attraverso la registrazione di tipici episodi critici abituale in video-EEG. Gli standard attuali per la localizzazione della zona d'origine delle crisi richiedono l'utilizzo di metodiche di LTVEM utilizzando elettrodi di registrazione sullo scalpo sufficienti a registrare l'abituale pattern delle crisi del paziente. Questa tecnica è anche utilizzata per stabilire la possibile natura epilettica delle manifestazioni critiche. Ulteriori metodiche di *monitoring*, a minore o maggiore invasività, possono essere necessarie in alcuni pazienti. Le registrazioni intracraniche (elettrodi intracerebrali, subdurali, epidurali, di profondità) devono essere prese in considerazione quando vi è discordanza tra i dati non invasivi o quando è necessario un grado di precisione maggiore non ottenibile con metodiche non invasive o quando la lesione e la zona epilettogena si trovano in prossimità di una zona eloquente oppure nelle epilessie criptogenetiche (EFNS 2000);
- identificazione del tipo, della localizzazione anatomica e dell'estensione morfologica e strutturale di un'eventuale lesione di cui definire la relazione con la zona epilettogena. Sono indispensabili immagini cerebrali di alta qualità e la RM appare la modalità d'indagine d'elezione (Koepp 2005);

- indagini non invasive complementari come la SPECT critica e intercritica e la PET (Didelot 2008);
- documentazione di qualsiasi deficit funzionale già presente e la definizione prognostica per alcune funzioni cognitive che potrebbero essere compromesse da un intervento (memoria, linguaggio) attraverso test neuropsicologici appropriati e la RMN funzionale (Binder 2008). Nei bambini piccoli e nei soggetti non collaboranti, la RMf per le funzioni sensorimotorie può essere effettuata in sedazione (Ogg 2009, Barba 2012). In particolare, in casi di difficile definizione della dominanza per il linguaggio e per mettere in luce disturbi di memoria lateralizzati, potrebbe essere utile ottenere una transitoria inattivazione di regioni cerebrali attraverso l'utilizzo di farmaci (per esempio test selettivi con amobarbital intracarotideo) (Zinnie 2000). Questa metodica, tuttavia, per la sua invasività e per lo sviluppo delle metodiche di *neuroimaging* funzionale è sempre meno utilizzata in valutazione prechirurgica (Duncan 2010) e trova ancor più scarso utilizzo in età pediatrica;
- nel bambino, presenza di una epilessia grave farmaco-resistente con associata regressione/arresto dello sviluppo psicomotorio.

## Approcci chirurgici specifici

L'approccio chirurgico viene definito sulla base del bilancio pre-chirurgico non invasivo e, ove necessario, invasivo. Lo scopo è la resezione completa della zona epilettogena, come definita sulla base della concordanza tra le neuroimmagini e i dati clinici, neuropsicologici e neurofisiologici.

Sono possibili diversi interventi:

- interventi di lesionectomia volti a rimuovere lesioni isolate come i tumori o le malformazioni vascolari e in casi selezionati le displasie se identificate come la sede di origine delle crisi. Se le crisi coinvolgono oltre la lesione anche le aree circostanti la lesione stessa, come definito di solito mediante metodiche invasive, sono indicati interventi di lesionectomia più cortectomia;
- interventi di lobectomia temporale anteriore o estesa. I pazienti che hanno crisi che originano dalla parte antero-mediale (per esempio con sclerosi temporale mesiale) del lobo temporale sono quelli che possono beneficiare maggiormente dalla chirurgia (lobectomia temporale antero-mediale) in quanto si associano all'esito migliore con deficit funzionali modesti (deficit di campo visivo, deficit di memoria) o assenti (Aull-Watschinger 2008);
- resezioni uni o multilobarie in sede extratemporale;
- interventi chirurgici per rimuovere (emisferectomia anatomica) o isolare (emisferectomia funzionale, emisferotomia) la corteccia di un emisfero globalmente alterato. Quanto della corteccia di tale emisfero debba essere rimosso, disconnesso, o una combinazione di entrambe le possibilità, dipende dalla tecnica utilizzata. I pazienti dovrebbero avere una patologia unilaterale con un deficit neurologico grave, con prove che le crisi siano originate esclusivamente dall'emisfero alterato;
- deconnessione endoscopica di amartomi del *tuber cinereum* in caso di epilessia gelastica;
- resezioni multiple subpiali. Questa è una tecnica che può essere utilizzata in combinazione con la resezione e in particolari circostanze da sola per trattare le crisi che originano da aree corticali nelle quali la resezione potrebbe causare deficit inaccettabili;

- callosotomia. Questa tecnica include la parziale o totale sezione del corpo calloso. Le indicazioni comprendono crisi toniche, tonico-cloniche, atoniche che comportino cadute anche rovinose;
- altre metodiche utilizzabili in particolari situazioni includono gli interventi per determinare la possibilità di DBS di varie strutture sottocorticali e la radiocirurgia.

Un'accurata analisi istopatologica deve essere effettuata sui pezzi operatori, per poter identificare le caratteristiche della lesione epilettogena (displasia, tumore) in modo da indicare una prognosi (differenti tipi di displasia presentano un esito diverso sulle crisi (Krsek 2009) e suggerire l'indicazione a eventuali ulteriori trattamenti (per esempio per lesioni neoplastiche). L'esito dell'intervento deve essere valutato con controlli clinici nel tempo e un risultato definitivo deve essere stabilito almeno a 12 mesi dall'intervento. Particolarmente rilevante nei bambini è la definizione dell'esito cognitivo e comportamentale mediante il *follow-up* neuropsicologico. Dopo l'intervento, la sospensione della terapia antiepilettica non è sempre possibile e può associarsi a ricadute (Schmidt 2004). La terapia antiepilettica precedentemente assunta dovrebbe essere mantenuta stabile per almeno 12 mesi nei bambini e per 24 mesi negli adulti. Uno studio retrospettivo, effettuato in diversi centri di chirurgia dell'epilessia pediatrica in Europa (Boshuisen 2012), ha concluso che la sospensione farmacologica precoce dopo l'intervento non influenza negativamente l'esito in termini di libertà da crisi, ma può consentire di identificare in tempi brevi gli insuccessi chirurgici e quindi distinguere i bambini che continuano ad avere necessità di un trattamento farmacologico. In caso di ricaduta dopo sospensione della terapia antiepilettica, la reintroduzione della terapia farmacologica può determinare il recupero della libertà da crisi nella maggioranza dei casi.

## Sintesi e raccomandazioni

### Raccomandazione 65

**E' indicato che i pazienti con crisi epilettiche scarsamente controllate dal trattamento farmacologico che interferiscono con le attività quotidiane o le funzioni sociali e lavorative siano informati da medici esperti nell'ambito della clinica e della neurofisiologia delle epilessie riguardo alla possibilità di interventi chirurgici per l'epilessia.**

### Raccomandazione B, basata su prove di livello II

## Sintesi 1

L'intervento di lobectomia temporale antero-mediale per un'epilessia temporo-mesiale è quello che ha mostrato risultati migliori. Anche gli interventi di lesionectomia e di corticectomia extra-temporale danno buoni risultati se la resezione della zona epilettogena è completa. L'emisferectomia trova indicazione in caso di patologie che coinvolgano un intero emisfero (emimegalencefalia, malattia di Sturge-Weber, eccetera) o a interessamento multilobare (porencefalie, displasie corticali estese).

Interventi di chirurgia alternativa (callosotomia, resezioni multiple subpiali, interventi di DBS, di

deafferenza endoscopica di amartoma del tuber) possono essere considerati, se le prime opzioni non sono attuabili e il tipo d'intervento e i suoi esiti prevedibili siano stati valutati da neurologi e neuropsichiatri infantili con notevole esperienza nell'ambito della clinica e della neurofisiologia delle epilessie e *training* nella selezione dei candidati al trattamento chirurgico delle epilessie, in stretta collaborazione con il neurochirurgo.

### **Raccomandazione 66**

**E' indicato che l'eventuale scelta di uno specifico intervento di chirurgia dell'epilessia sia valutata appropriatamente da parte di neurologi esperti nelle seguenti procedure:**

- **valutazione della storia familiare e personale e dell'esame neurologico e psichiatrico;**
- **ricerca accurata dei segni e sintomi interictali/ictali, valutazione degli EEG interictali, video-EEG ictali e delle immagini di RM, con lo scopo di stabilire la diagnosi di epilessia, la sua eziologia e l'esatta localizzazione della zona epilettogena;**
- **documentazione della resistenza al trattamento farmacologico;**
- **documentazione di qualsiasi deficit funzionale e dei deficit potenziali rilevabili da test neuropsicologici appropriati e da metodiche neurofisiologiche e di neuroimmagine funzionale (RMf , MEG, test di Wada, eccetera).**

**E' indicato offrire ai pazienti con epilessia temporale, che soddisfino i criteri stabiliti per una resezione antero-mesiale del lobo temporale e che accettino i rischi e i benefici di questa procedura rispetto al solo trattamento farmacologico, la possibilità di effettuare l'intervento.**

**E' indicata la valutazione a opera di centri dedicati alla chirurgia dell'epilessia pediatrica dei casi di epilessia dell'infanzia farmaco-resistente e di encefalopatia epilettica, specialmente sotto i 2 anni di vita, al fine di identificare le possibili e molteplici opzioni terapeutiche chirurgiche.**

### **Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

## **Bibliografia**

- Aull-Watschinger S et al. Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49: 1308-16.
- Barba C et al. Focal cortical dysplasia type IIb in the rolandic cortex: functional reorganization after early surgery documented by passive task functional MRI. *Epilepsia* 2012; 53: 141-45.
- Barton JJ et al. The field defects of anterior temporal lobectomy: a quantitative reassessment of Meyer's loop. *Brain*. 2005; 128: 2123-33.
- Binder JR et al. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2008; 49: 1377-94.
- Boshuisen K et al. Timing of AED withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 784-91.

- Cross JH et al for International League against Epilepsy. Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery; Commission of Neurosurgery and Pediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-59.
- Dasheiff RM, Epilepsy surgery: is it an effective treatment? *Ann Neurol* 1989; 25: 506-10.
- Devlin AM et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126: 556-66.
- Didelot A et al. PET imaging of brain 5-HT1A receptors in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2008; 131: 2751-64.
- Duchowny M. Pediatric epilepsy surgery: the widening spectrum of surgical candidacy. *Epileptic Disord* 1999; 1: 143-51.
- Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 537-50.
- Engel J Jr et al for Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 922-30.
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) Task Force. Presurgical evaluation for epilepsy surgery – European Standards. *European Journal of Neurology* 2000; 7: 119-22.
- European Federation of Neurological Societies (EFNS) Task Force. Presurgical evaluation for epilepsy surgery – European Standards. *European Journal of Neurology* 2000; 7: 119-22.
- Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
- Guerrini R et al. Expansion of the first PolyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology* 2007; 69: 427-33.
- Guldvog B et al. Surgical versus medical treatment for epilepsy. II. Outcome related to social areas. *Epilepsia* 1991; 32: 477-88.
- Harvey AS et al. ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49: 146-55.
- Helmstaedter C et al. The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 402-919.
- Jones J et al. Long term psychosocial outcomes of anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2002; 43: 896-903.
- Koepp MJ et al. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. *Lancet Neurol* 2005; 4: 42-45.
- Krsek P et al. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor post-surgical outcome. *Neurology* 2009; 72: 217-23.
- Obeid M et al. Approach to pediatric epilepsy surgery: state of the art, part I: general principles and presurgical workup. *Eur J Pediatr Neurol* 2009; 13: 102-14.
- Obeid M et al. Approach to pediatric epilepsy surgery: state of the art, part II: approach to specific epilepsy syndromes and etiologies. *Eur J Pediatr Neurol* 2009; 13: 115-27.
- Ogg RJ et al. Passive range of motion functional magnetic resonance imaging localizing sensorimotor cortex in sedated children. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 4: 317-22.
- Privitera MD et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD002896
- Schmidt et al. The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. What

- do we know and do we need to revise our expectations? *Epilepsy Res* 2004; 60: 187-201.
- Taylor DC et al. New measures of outcome needed for the surgical treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 625-30.
- Van Schooneveld MM et al. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. *Brain Dev* 2013; 35:721-29.
- Wiebe S et al. A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *New Engl Journ Med* 2001; 345: 311-8.
- Zinnie CD et al. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: Recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-49.

## Crisi epilettiche acute

Le convulsioni febbrili sono il disturbo neurologico più frequente nell'infanzia (Berg 1990). Anche le crisi epilettiche indotte da un danno acuto cerebrale hanno un'alta incidenza: l'eziologia varia notevolmente con l'età, ma le cause più frequenti sono il trauma e l'*ictus*, seguite, nell'ordine, da abuso o sospensione di alcol, farmaci e droghe, dalle infezioni del sistema nervoso centrale, dalle alterazioni metaboliche, dalle neoplasie cerebrali e dall'ipossia-ischemia (Annegers 1995).

La convulsione febbrile, o la crisi acuta, possono rimanere isolate o evolversi verso uno stato epilettico. I principali protocolli terapeutici prevedono, se le crisi tendono a ripetersi, oltre al trattamento e alla correzione della malattia di base, l'utilizzo di benzodiazepine e di antiepilettici maggiori come fenitoina, fenobarbital, carbamazepina e valproato. In queste situazioni, i farmaci antiepilettici sono utilizzati sia per bloccare le crisi sia a scopo profilattico, nell'ipotesi che essi possano prevenire l'epilettogenesi (il processo per il quale il cervello diventa incline a produrre crisi spontanee) (Temkin 2001).

L'appendice 4 riporta le principali condizioni che entrano in diagnosi differenziale con l'epilessia.

## Convulsioni febbrili

Con il termine convulsioni febbrili (CF) ci si riferisce a crisi epilettiche a semiologia variabile, ma generalmente clonica, che si manifestano durante un episodio di febbre non dovuto a un'affezione acuta del sistema nervoso, in un bambino senza precedenti neurologici (ovvero senza fattori eziologici indicativi di danno cerebrale pre, peri o post natale) con normale sviluppo psicomotorio e assenza di precedenti convulsioni afebrili. Non è necessario che la febbre sia stata rilevata prima della crisi, ma deve essere presente almeno nell'immediato periodo post critico. L'età in cui tale disturbo si manifesta è compresa tra 6 mesi e 5 anni. Nell'ambito delle CF si possono distinguere:

- CF semplice (CFS). E' una crisi generalizzata di durata non superiore a 15 minuti e non ripetuta nelle 24 ore;
- CF complessa (CFC). E' una crisi lateralizzata o generalizzata prolungata, ovvero di durata superiore a 15 minuti o ripetuta entro le 24 ore e/o associata ad anomalie neurologiche post critiche, fra le quali è più frequente la paresi post critica (paralisi di Todd). Il bambino che presenta una crisi prolungata interrotta con terapia anticonvulsivante (per esempio diazepam) prima del

15° minuto deve essere considerato appartenere a questo gruppo. Se la CFC è caratterizzata da una crisi di durata superiore a 30 minuti o da crisi ripetute più brevi, ma senza ripristino della coscienza tra una crisi e l'altra, si parla di stato di male febbrile (AAP 1999, Fukuyama 1996, Berg 1996, Knudsen 2000, Guerrini 2006).

Dal punto di vista della predisposizione genetica, le CF vanno considerate come un gruppo eterogeneo, composto da almeno 3 condizioni diverse: CF occasionali, famiglie con sole CF, famiglie con CF associate ad altre forme d'epilessia (*Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus, GEFS+*) (Scheffer 1997).

La diagnosi di CF si basa sulla valutazione anamnestico-clinica, in assenza di accertamenti strumentali e di laboratorio e il ricovero non è sempre necessario nemmeno al primo episodio di CFS, se il bambino è di età superiore a 18 mesi, se clinicamente stabile e se non vi sono segni o sintomi che richiedono ulteriori indagini. Per l'età inferiore a 18 mesi, invece, il ricovero è quasi sempre opportuno e deve essere considerata attentamente l'esecuzione di una rachicentesi a scopo diagnostico, nel sospetto di una meningite o di un'encefalite, soprattutto sotto i 12 mesi. Nel caso di CFS già diagnosticate, il ricovero non è in genere necessario, ma va verificato che i genitori siano adeguatamente istruiti nella gestione domiciliare delle eventuali recidive. Va sottolineato, comunque, che una storia di pregresse CFS non esclude che la crisi in corso sia da attribuire a patologie infettive acute del sistema nervoso centrale.

In caso di CFC, data la grande variabilità di condizioni sottese all'evento, va previsto il ricovero ospedaliero. Per considerare interrotta farmacologicamente una crisi, bisogna considerare che il diazepam, farmaco di primo impiego in questa patologia, impiega almeno 3 minuti a raggiungere una concentrazione cerebrale efficace se somministrato per via rettale e 10 secondi se somministrato per via endovenosa (RCP 1991).

Nella maggior parte dei casi, la decisione circa l'esecuzione degli accertamenti di laboratorio, elettroencefalografici o di neuroimmagine, deve essere rivolta all'identificazione della causa della febbre. La puntura lombare deve essere eseguita in presenza di segni meningei o fortemente considerata in soggetti in trattamento con antibiotici nei giorni precedenti la convulsione, per il possibile mascheramento di segni e sintomi di meningite. Infatti, in pazienti con età inferiore ai 12 mesi i segni e sintomi clinici di meningite possono essere minimi o assenti. Fra i 12 e i 18 mesi i segni e i sintomi clinici di meningite possono essere sfumati, mentre sopra i 18 mesi sono, in genere, individuabili (AAN 1993, AAP 1999).

La CFS non prolungata non richiede alcun trattamento. Il trattamento è, invece, indicato e urgente se la CF è prolungata. Le benzodiazepine diazepam, lorazepam e midazolam sono considerate farmaci efficaci nelle situazioni acute (Lahat 2000, Appleton 2008).

Il rischio generico di recidiva di CF è stimato intorno al 30-40%. I fattori di rischio per la recidiva, probabilmente simili per le CFS e le CFC, sono:

- età precoce di insorgenza (<15 mesi);
- presenza di epilessia o di CF in parenti di primo grado;
- frequenti episodi febbrili;
- bassa temperatura all'esordio della CF.

La frequenza di recidiva per CF in un soggetto senza fattori di rischio è del 10%, del 25-50% in presenza di 1-2 fattori di rischio e del 50-100% con 3 o più fattori di rischio (Knudsen 2000). Il

rischio di evoluzione verso l'epilessia viene stimato riguardare l'1-1,5% dei soggetti con CFS, 44 solo di poco superiore all'incidenza nella popolazione generale (0,5%). Il rischio di evoluzione verso l'epilessia nei soggetti con CFC è invece stimato tra il 4 e il 15%. Non vi sono prove che la terapia sia in grado di prevenire l'evoluzione verso l'epilessia; tuttavia, diversi studi hanno mostrato che la somministrazione continua di un farmaco anticonvulsivante, come fenobarbital e acido valproico, è efficace nel prevenire le recidive (Fukuyama 1996, AAP 1999). Esistono, peraltro, controindicazioni a tale somministrazione, quali la scarsa *compliance*, aspetti economici e psicologici e, soprattutto, la possibilità di effetti collaterali dei farmaci tali da superare i benefici del trattamento. Anche la terapia intermittente con diazepam somministrato all'esordio della febbre potrebbe essere efficace nel prevenire le recidive (0,4-0,5 mg/kg dose, ripetibile se persiste la febbre dopo 8 ore). In questo caso, comunque, sono inevitabili moderati effetti collaterali (transitoriamente lieve atassia, agitazione o sonnolenza; raramente depressione respiratoria, bradicardia o ipotensione) (Rosman 1995, Sapir 2000). La CF si verifica nella quasi totalità dei casi entro le prime 24 ore di febbre, per cui prolungare la somministrazione del farmaco oltre questo periodo non è giustificato. In base a queste considerazioni, non è raccomandato l'uso di alcuna terapia, continuativa o intermittente, per la profilassi delle recidive delle CFS, se non in un ristretto gruppo di pazienti, per i quali le crisi sono considerate inaccettabili in relazione alla loro elevata frequenza o durata. La terapia profilattica deve essere valutata in base alle caratteristiche di ogni singolo paziente; il farmaco consigliato è valproato, alla dose di 20-30 mg/Kg/di in 2-3 somministrazioni (Rantala 1997). Anche se fenobarbital è sicuramente efficace (Berg 1996), in questa situazione il suo uso è sconsigliato, in quanto potrebbe causare disturbi cognitivi (Farwell 1990). Non sono invece efficaci carbamazepina e fenitoina. Non è dimostrato che gli antipiretici, somministrati anche frequentemente e le manovre per ridurre la febbre, sebbene necessari per ridurre lo stato di malessere, diminuiscano la frequenza degli episodi convulsivi (Schnaiderman 1993).

Si ricordi che una CFC può anche associarsi a una patologia acuta del SNC oppure costituire l'esordio di una sindrome epilettica specifica (per esempio una sindrome di Dravet). Per questo, il trattamento è condizionato dall'inquadramento eziologico del singolo paziente.

### **Crisi epilettiche associate a trauma cranico**

Il rischio di un'epilessia post traumatica è condizionato dalla gravità del trauma cranico ed è basso per il trauma cranico lieve o moderato e alto per il trauma cranico grave (con perdita di coscienza prolungata o amnesia, ematoma intracranico o contusione encefalica dimostrata alla TC o con frattura ossea depressa) (Annegers 1998). Nei modelli sperimentali, alcuni FAE proteggono dall'instaurarsi dei danni cerebrali causati dalle crisi epilettiche (Sutula 2002) e, sulla base di quest'osservazione, è stato proposto il loro uso come profilassi dell'epilessia successiva al trauma cranico. Tuttavia, gli studi controllati condotti su pazienti con trauma cranico grave sono riusciti solo a dimostrare che il trattamento con fenitoina e carbamazepina, ma, probabilmente, anche con fenobarbital e valproato, riduce il rischio di crisi precoci (entro 7 giorni dall'evento traumatico) (Temkin 1990), ma non di crisi tardive. Sembra, inoltre, che la profilassi con FAE non abbia alcun effetto sulla mortalità e sulla successiva disabilità neurologica (Schierhout 2000, Chang 2003). I problemi metodologici degli studi su quest'argomento sono molti ed è difficile estrapo-

lare conclusioni definitive da applicare a tutti i tipi di trauma (il trauma cranico lieve e moderato comporta diversi meccanismi di danno), per tutte le età (gli studi condotti in ambito pediatrico portano a conclusioni meno definite), per diverse dosi di farmaci (molti studi non hanno controllato i livelli plasmatici dei FAE) e per tipo di farmaci (fenitoina e carbamazepina, i farmaci utilizzati negli studi più importanti, hanno proprietà antiepilettogeniche minori di altri FAE meno adoperati come valproato, fenobarbital o di alcuni dei nuovi FAE). Inoltre, la definizione di crisi precoci, per quelle che si verificano entro 7 giorni e tardive, per quelle successive, è probabilmente arbitraria. E' anche possibile che l'EEG, esame che viene spesso effettuato per guidare le decisioni, possa avere, in alcuni sottogruppi di pazienti, una reale utilità. La registrazione EEGc in terapia intensiva può avere una certa importanza soprattutto per il riconoscimento e il trattamento delle crisi stesse (per esempio nei pazienti in coma con SE elettrografico) (Drislane 2008).

Considerando queste difficoltà, le raccomandazioni effettuate dal gruppo di lavoro della presente linea guida possono apparire diverse dalla prassi comune di molte neurochirurgie e terapie intensive in Italia. Attualmente, in molte terapie intensive si utilizza, nella gestione della fase acuta del trauma cranico grave, la sedazione profonda con anestetici, con l'obiettivo di ridurre la richiesta metabolica dell'attività ictale che potrebbe far aumentare la pressione endocranica e compromettere ulteriormente il tessuto cerebrale a rischio di danno ischemico (Gopinath 2001). Tuttavia, non sono stati trovati studi controllati rispetto a questa prassi.

## Crisi epilettiche associate ai tumori cerebrali

Il 20-40% dei pazienti con vari tipi di tumore cerebrale ha come sintomo d'esordio della propria malattia una crisi epilettica. In questi casi, è consigliabile il trattamento con FAE per ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi. Meno chiara è l'indicazione a un trattamento profilattico nei pazienti in cui è effettuata la diagnosi di tumore cerebrale e non si sono verificate ancora crisi. Il rischio di una prima crisi dipende, soprattutto, dal tipo di tumore e dalla sua localizzazione. I gliomi di basso grado localizzati nel lobo temporale sono quelli più frequentemente associati a crisi epilettiche e sono più epilettogeni dei glomi ad alto grado. Altri tumori ad alto rischio di crisi epilettiche sono i melanomi, le lesioni emorragiche, le metastasi multiple e i tumori localizzati vicino alla scissura rolandica. Globalmente, le crisi epilettiche in un paziente con neoplasia sovratentoriale hanno un'incidenza compresa tra il 15 e 20%, ma le prove disponibili suggeriscono che l'uso di una profilassi con FAE non porta sostanziali benefici in termini di sviluppo di un'eventuale successiva epilessia, mentre gli effetti avversi legati al trattamento possono essere frequenti. Tali prove derivano, tuttavia, da studi che hanno considerato solo fenitoina, fenobarbital e valproato e ciò non consente di generalizzare riguardo alla non utilità di altri FAE, in questa specifica popolazione. Inoltre, il sottogruppo di pazienti a più alto rischio di crisi non è sempre distinguibile dall'insieme di tutti i pazienti e la decisione se iniziare o meno una profilassi deve essere discussa (Glantz 2000).

L'uso di FAE a scopo profilattico potrebbe essere opportuno se il soggetto è sottoposto a craniotomia, in quanto i FAE hanno mostrato la capacità di prevenire crisi nel periodo perioperatorio (Foy 1992). Anche in questo caso, tuttavia, è ritenuto opportuno interrompere precocemente (dopo la prima settimana) i FAE, soprattutto se il paziente è stabile e presenta effetti avversi derivanti dal loro uso. Un altro quesito riguarda il tipo di FAE più vantaggioso con cui iniziare la terapia se le crisi ten-

dono a ripetersi. E' stato segnalato che fenitoina e fenobarbital possono ridurre l'efficacia dei corticosteroidi, farmaci frequentemente utilizzati nei pazienti neoplastici. Inoltre, vari FAE possono interagire, in genere attraverso meccanismi d'induzione o inibizione del metabolismo epatico, con numerosi chemioterapici e causare una riduzione della loro efficacia o, viceversa, un aumento della loro tossicità (Vecht 2003). Nell'opinione degli esperti, in mancanza di studi controllati che confrontino i diversi FAE su specifici quesiti d'efficacia e tollerabilità, viene preferito nei pazienti con tumore cerebrale che devono utilizzare chemioterapici, una terapia con FAE che abbiano minori potenzialità d'interazione farmacocinetica di tipo induttore (per esempio lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato e valproato) (Vecht 2006, van Breemen 2007). Valproato, essendo non un induttore, ma un inibitore enzimatico, potrebbe potenziare sia la tossicità delle nitrosouree, cisplatino, etoposide e metotrexato sia l'azione antiblastica, inibendo la deattivazione dei chemioterapici, oppure attraverso un'azione d'inibizione delle deacetilasi istoniche, enzimi coinvolti direttamente nella regolazione della crescita tumorale (Otsuki 2008).

### **Crisi in corso di altre affezioni mediche e chirurgiche**

Le crisi epilettiche sono un evento non raro nell'ictus sia nella fase acuta sia tardiva (Camillo 2004). In caso di ictus acuto, la terapia con FAE non è necessaria se non si verificano crisi epilettiche. Nel caso di crisi ricorrenti, il trattamento è opportuno, mentre esistono alcune incertezze circa la necessità di trattare la prima crisi allo scopo di ridurre il rischio di successive ricorrenze. Altrettante incertezze vi sono riguardo alla durata del trattamento, ma, considerando il basso rischio di ricorrenza delle crisi acute, l'indicazione attuale è quella di sospendere la terapia con FAE durante la fase di riabilitazione. Encefalopatie ipertensive e altre condizioni correlate a una tossiemia gravidica possono essere associate a crisi epilettiche. Il controllo della pressione arteriosa è un aspetto critico del trattamento, ma l'utilizzo delle benzodiazepine, di fenitoina o di altri FAE appare quasi sempre citato nei protocolli terapeutici. Per quanto riguarda la preeclampsia e l'eclampsia, alcune revisioni metanalitiche (Duley 2000) hanno mostrato che il solfato di magnesio è preferibile all'uso di anticonvulsivanti, probabilmente come conseguenza di un effetto diretto sulla pressione arteriosa o su altri meccanismi fisiopatologici.

I trapianti possono rappresentare un rischio di crisi epilettiche, anche in relazione alla tossicità neurologica dei farmaci immunosoppressivi (soprattutto ciclosporina) o alla possibilità d'infezioni cerebrali causate dall'immunodepressione (Wszolek 1999).

Dei pazienti con malattie metaboliche acute e croniche, quelli con uremia hanno il maggior rischio di crisi epilettiche. In questi casi, specie se pazienti anziani, la gestione della terapia può essere difficile e fenomeni d'intossicazione o d'inefficacia dei FAE legati alle variazioni dei livelli plasmatici dei farmaci e della loro quota libera non sono rari. I farmaci eliminati dal rene (gabapentin, pregabalin e levetiracetam) non andrebbero utilizzati nell'insufficienza renale, perché soggetti ad accumulo. Le crisi epilettiche sono meno frequenti in corso di malattie epatiche. La farmacocinetica dei FAE altamente legati alle proteine plasmatiche (fenitoina e valproato) può variare e diminuendo i livelli di albumina e la loro quota libera, farmacologicamente attiva, può essere più elevata. Pur mancando studi controllati circa i farmaci da preferire nei pazienti con insufficienza epatica, in genere gli esperti utilizzano i farmaci non metabolizzati dal fegato (Faught 2007).

L'iponatremia grave ( $<125$  mEq/dl) acuta è probabilmente la più importante alterazione ionica che può indurre crisi epilettiche (Bhalla 1999, Holmes 1999). In questi casi, il trattamento con FAE non è in genere consigliato se l'anomalia metabolica sottostante può essere corretta; la correzione troppo rapida, tuttavia, deve essere evitata per il rischio di mielinolisi centrale pontina. Alcuni antiepilettici, soprattutto oxcarbazepina, possono causare iponatremia acuta e crisi epilettiche (Morlan 1990).

L'ipoglicemia è una condizione frequentemente indotta da farmaci (raramente da una malattia epatica o da un insulinoma) e può causare convulsioni precedute generalmente da prodromi autonomici con sudorazione, ansietà, tremore e ottundimento della coscienza. L'iperglicemia non chetotica può essere associata a crisi epilettiche focali che possono evolversi verso un'epilessia parziale continua (Manford 1995, Contardi 2006). In questi casi, l'idratazione è la scelta terapeutica più importante. La chetoacidosi diabetica molto raramente è associata a crisi epilettiche, probabilmente per via dell'effetto protettivo dell'acidosi o degli stessi corpi chetonici. Le malattie della tiroide, specialmente il coma mixedematoso (ora raro), possono essere associate a crisi epilettiche; anche in queste il trattamento dipende dalla malattia di base.

Le crisi indotte da farmaci possono manifestarsi in molte delle patologie citate in precedenza. Gli stimolanti sia per uso terapeutico sia per uso illecito possono essere causa di crisi e, alcune volte, di SE (Zaccara 1990).

A eccezione dell'insulina, gli altri farmaci non hanno uno specifico antidoto ed è generalmente necessario l'utilizzo di FAE. I metodi utilizzati per facilitare l'eliminazione degli agenti tossici possono includere l'alcalinizzazione per i triciclici e la dialisi per la teofillina.

Tra le crisi correlate all'abuso di sostanze sono incluse anche le crisi da sospensione. Se queste appaiono correlate alla brusca sospensione di benzodiazepine o barbiturici, la scelta terapeutica più ovvia è quella di reintrodurre sotto controllo il composto che è stato tolto. Per le crisi d'astinenza alcolica, che si verificano in genere 6-48 ore dopo l'ultima assunzione di alcol, l'idratazione e l'apporto di tiamina e glucosio sono scelte terapeutiche da attuare precocemente assieme alla somministrazione di benzodiazepine (Brathen 2005). Oltre che da farmaci, droghe e alcol, le crisi epilettiche possono essere causate anche da sostanze, come i contrasti iodati, utilizzate nella diagnostica. Una revisione metanalitica (Meremikwu 2002) mostra che la somministrazione profilattica di diazepam può ridurre questo rischio.

Le convulsioni dovute alla malaria cerebrale tendono a essere protratte e a ricorrere molte volte durante la stessa fase di malattia. Studi osservazionali hanno rilevato che i pazienti con malaria cerebrale e convulsioni protratte e ripetute hanno una prognosi peggiore. E' possibile che le convulsioni nella malaria cerebrale contribuiscano alla maggiore mortalità determinando un peggioramento dell'anossia cerebrale e dell'edema, causati dall'aumento della pressione intracranica.

In base a queste osservazioni, è stato suggerito che i FAE dovrebbero essere utilizzati come profilassi in questi pazienti. Fenobarbital si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di crisi nella malaria cerebrale, ma i risultati della revisione metanalitica già citata indicano che, nonostante questo, la mortalità sarebbe più alta nei pazienti trattati con questo farmaco. Questo dato impone la necessità di ulteriori studi.

Allo stesso modo, sono necessari studi che dimostrino l'utilità dei FAE per prevenire la mortalità e la morbilità nei neonati a termine con encefalopatia iposso-ischemica, condizione spesso associata a crisi epilettiche (Evans 2001).

Al pari delle CF, di quelle da trauma cranico grave e da craniotomia, tutte le crisi acute che si verificano nelle situazioni precedentemente discusse possono essere prevenute dall'uso di anti-epilettici, ma non è dimostrato che questo condizioni l'insorgenza di una successiva epilessia e, pertanto, l'uso di FAE dovrebbe essere limitato alla prevenzione delle crisi immediate e precoci, mentre il trattamento cronico dovrebbe essere effettuato solo in caso di crisi ricorrenti non provocate.

Come per altre situazioni acute, quando è considerato opportuno l'utilizzo di FAE per via venosa, si tende, attualmente, a preferire l'utilizzo di farmaci a minor rischio di effetti avversi sul sistema cardio-vascolare e respiratorio e capaci d'indurre minore sedazione, come valproato e levetiracetam (Murphy 2008).

## Sintesi e raccomandazioni

### Sintesi 1

Crisi epilettiche acute possono essere indotte dalla febbre oppure da numerose altre condizioni che, nell'adulto e nel bambino, causano direttamente un danno o alterazioni della perfusione e/o del metabolismo cerebrale.

La diagnosi di CF si basa sull'anamnesi e sull'esame obiettivo. Nell'ambito delle CF si possono distinguere:

- convulsione febbrile semplice (CFS): crisi convulsiva generalizzata di durata non superiore a 15 minuti e non ripetuta nelle 24 ore;
- convulsione febbrile complessa (CFC): crisi convulsiva focale o generalizzata prolungata, ovvero di durata superiore a 15 minuti o ripetuta entro le 24 ore, e/o associata ad anomalie neurologiche postictali, fra le quali, più frequentemente, una paresi post critica (paralisi di Todd).

#### Raccomandazione 67

**Se le crisi rimangono isolate è indicato il trattamento della condizione che ha causato la crisi, ma non sempre l'utilizzo di FAE.**

**Se le crisi si ripetono e, soprattutto, se si configura uno SE è indicato il trattamento in acuto con benzodiazepine e/o FAE maggiori.**

#### Raccomandazione B, basata su prove di livello II

### Sintesi 2

In caso di CF sono indicati gli esami di laboratorio volti all'identificazione della causa della febbre e delle eventuali alterazioni sistemiche sospette.

Nei casi di CF l'esecuzione di una rachicentesi per l'esame del liquor è indicata solo quando vi sia il sospetto clinico di encefalite o meningite.

Una CF non prolungata, in ragione della sua breve durata, non consente un trattamento in acuto.

### **Raccomandazione 68**

**In caso di CF il ricovero ospedaliero è indicato:**

- **in un bambino che abbia una CFC, vista la grande variabilità di condizioni sottese a quest'evento;**
- **quando la CF si verifica in un paziente in cui le condizioni ambientali e/o socioculturali sono inadeguate (per esempio bambini privi di contesto familiare affidabile).**

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Sintesi 3**

L'esecuzione di un EEG o di neuroimmagini (TC o RM) non è indicata nei casi di CFS mentre è indicata nei casi di CFC.

L'esecuzione di una TC e/o RM è indicata come urgente nei casi di CFC associata a deficit neurologici focali o a prolungata non responsività dopo la crisi.

## **Bibliografia**

- Acharaya JN et al. Seizure symptomatology in infants with localization related epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 189-96.
- Andriola MR et al. Pseudoseizures and other non-epileptic paroxysmal disorders. *Neurology* 1999; 53: 589-95.
- Annegers JF et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36: 327-33.
- Annegers JF et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1998; 30: 683-89.
- Appleton R et al. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD001905.
- Beghi E et al. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: S2-8.
- Benbadis SR et al. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*, 2000; 9: 280-81.
- Berg AT et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a metanalytic review. *J Pediatr* 1990; 116: 329-37.
- Berg AT et al. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 126-33.
- Bhalla P et al. Lesson of the week: hyponatraemic seizures and excessive intake of hypotonic fluids in young children. *BMJ* 1999; 319: 1554-57.
- Booth D et al. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (4): CD004218.
- Brathen G et al. The EFNS Task Force on Diagnosis and Treatment of Alcohol-Related Seizures. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005; 12: 575-81.

- Brenner RP. Is it status? *Epilepsia* 2002; 43: S103-13.
- Camillo O et al. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 1769-75.
- Canevini MP et al. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz: clinical observations in 60 patients. *Seizure* 1992; 1: 291-98.
- Chamberlain JM et al. A prospective, randomized study comparing midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 92-94.
- Chang BS et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 10-16.
- Chijioke CP et al. Non-ketotic hyperglycaemia presenting as Epilepsia partialis continua. *Cent Afr J Med* 1996; 42: 349-51.
- Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
- Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-96.
- Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League against Epilepsy. The epidemiology of the epilepsies: future directions. *Epilepsia* 1997; 38: 614-18.
- Commission on neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: S1-2.
- Commission on neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. *Epilepsia* 1998; 39: 1357-60.
- Contardi S et al. Stato di male focale e iponatremia severa post-chirurgica in corso di terapia con oxcarbazepina. *Boll Lega It Epil* 2006; 132: 53-54.
- Dam AM et al. Late-onset epilepsy: etiologies, types of seizure, and value of clinical investigation, EEG and computerised tomography scan. *Epilepsia* 1985; 26: 227-31.
- DeLorenzo RJ et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029-35.
- DeLorenzo RJ et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39: 833-40.
- DeLorenzo RJ et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40: 164-69.
- Didelot A et al. PET imaging of brain 5-HT1A receptors in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2008; 131: 2751-64.
- Drislane FW et al. Detection and treatment of refractory status epilepticus in the intensive care unit. *J Clin Neurophysiol*. 2008; 25: 181-86.
- Duley L et al. Anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000025.
- Duley L et al. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD000128.

- Duley L et al. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD000127.
- Dunn MJ et al. Early management of adults with an uncomplicated first generalised seizure. *Emerg Med J* 2005; 22: 237-42.
- Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: Report of the ILAE Task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
- Evans DJ et al. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (3): CD001240.
- Farwell JR et al. Phenobarbital for febrile seizures – Effects on intelligence and on seizure recurrence. *New Engl J Med* 1990; 322: 364-69.
- Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology.* 2007; 69: S3-9. Foy PM et al. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures following craniotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 753-57.
- Fukuyama Y et al. Practical guidelines for physicians in the management of febrile seizures. *Brain Dev* 1996; 18: 479-84.
- Garzon E et al. Serial EEG during human status epilepticus: evidence for PLED as an ictal pattern. *Neurology* 2001; 57: 1175-83.
- Glantz MJ et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886-93.
- Gopinath SP et al. Management of severe head injury. In: *Anesthesia and Neurosurgery.* Cottrell JE, Smith DS (Eds). Mosby Ed Inc St Louis; Missouri 2001: pp 663-92.
- Greenberg MK et al. Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. *Neurology* 1996; 47: 26-32.
- Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
- Hamer HM et al. Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia* 1999; 40: 837-44.
- Hamiwka LD et al. Diagnostic inaccuracy in children referred with “first seizure”: role for a first seizure clinic. *Epilepsia* 2007; 48: 1062-66.
- Harvey AS et al. Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology* 1997; 49: 960-68.
- Hirtz D et al. Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2000; 55: 616-23.
- Hoefnagels WA et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991; 238: 39-43.
- Holmes SB et al. Hyponatraemia and seizures after ecstasy use. *Postgrad Med J* 1999; 75: 32-33.
- Irwin K et al. Psychogenic non-epileptic seizures: management and prognosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 474-78.
- Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. *Br Med J* 1991; 303: 634-36.

- Kaplan PW. Behavioral manifestations of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy and Behavior* 2002; 3: 122-39.
- Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000; 41: 2-9.
- Koepp MJ et al. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. *Lancet Neurol* 2005; 4: 42-53.
- Krumholz A et al. Further evidence that for status epilepticus «one size fits all» doesn't fit. *Neurology* 2002; 26; 58: 515-16.
- Kuzniecky R et al. Predictive value of magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Arch Neurol* 1993; 50: 65-69.
- Lahat E et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 2000; 321: 83-86.
- Lempert T et al. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994; 36: 233-37.
- Logroscino G et al. Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 1031-35.
- Lowenstein DH et al. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120-22.
- Manford M et al. «Silent diabetes»: non-ketotic hyperglycaemia presenting as aphasic status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 99-100.
- McIntyre J et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 182-83.
- Meierkord H et al. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology* 1991; 41: 1643-46.
- Meremikwu M et al. Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2): CD002152.
- Morlan L et al. Central pontine myelinolysis following correction of hyponatremia: MRI diagnosis. *Eur Neurol* 1990; 30: 149-52.
- Murphy R et al. Contraindications to phenytoin in emergency department patients with seizures. *J Emerg Med* epub 2008 Mar 4.
- Otsuki A et al. Histone deacetylase inhibitors augment antitumor efficacy of herpes-based oncolytic viruses. *Mol Ther* 2008; 16: 1546-55.
- Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord* 1999; 1: 205-16.
- Practice parameter: lumbar puncture. *American Academy of Neurology. Neurology*, 1993; 43: 625-27.
- Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Pediatrics* 1999; 103: 1307-09.
- Rantala H et al. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1997; 131: 922-25.
- Raymond AA et al. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the

- archicoitex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995; 118: 629-60.
- Rosman NP et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1995; 126: 991-95.
- Sapir D et al. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev* 2000; 22: 484-86.
- Scheffer IE et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-90.
- Schierhout G et al. Antiepileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000173.
- Schnaiderman D et al. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 747-79.
- Scott RC et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for the treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999; 345: 623-26.
- Shneker BF et al. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2003; 61: 1066-73.
- Schoenenberger RA, Heim SM. Indication for computed tomography of the brain in patients with first uncomplicated generalized seizure. *BMJ* 1994; 309: 986-89.
- Shorvon S. The classification of status epilepticus: *Epileptic Disord* 2005; 7: 1-3.
- Sutula T. Antiepileptic drugs to prevent neural degeneration associated with epilepsy: assessing the prospects for neuroprotection. *Epilepsy Res* 2002; 50: 125-29.
- Temkin NR et al. A randomized double-blind study of phenytoin for the prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med* 1990; 323: 497-502.
- Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515-24.
- Theodore WH et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994; 44: 1403-07.
- Towne AR et al. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35: 27-34.
- Turnbull TL et al. Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-onset seizure. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 373-77.
- van Breemen MS et al. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007 May;6: 421-30.
- Van Donselaar CA et al. Reliability of the diagnosis of first seizure. *Neurology* 1989; 39: 267-71.
- Vecht CJ et al. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 404-9.
- Vecht CJ et al. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology*. 2006 Dec 26; 67: S10-13.
- Warden CR et al. Predictors of abnormal findings of computed tomography on the head in pediatric patients presenting with seizures. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 518-23.
- Waterhouse EJ et al. Synergistic effect of status epilepticus and ischemic brain injury on mortality. *Epilepsy Research* 1998; 29: 175-83.
- Williamson PD et al. Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Ann Neurol* 1985; 18: 497-504.

Wszolek ZK et al. Seizures. Neurologic complications in organ transplant recipients. In: Neurological complications in organ transplant recipients, Wijdicks EFM (Ed), Butterworth-Heinemann 1999: pp 107-125.

Zaccara G et al. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures. *Drug Saf* 1990; 5: 109-51.

## Gli stati epilettici (SE)

### Inquadramento clinico

Lo SE è un'emergenza medica, spesso sottovalutata, associata a un significativo rischio di morte e di danni neurologici permanenti. Come per le crisi epilettiche, gli SE sono classificati in base alla presenza o assenza di manifestazioni motorie convulsive, SE generalizzato convulsivo (SEGC) e non convulsivo (SENC) e al coinvolgimento focale (parziale) o bilaterale (generalizzato) dell'attività epilettica a livello cerebrale (Zaccara 1990, Ben-Yari 2006, Lowenstein 1999, Shorvon 2005). Un elemento critico di questo sistema classificativo è che la fenomenologia iniziale può modificarsi nel tempo. Per esempio, in uno SEGC, le iniziali manifestazioni convulsive possono ridursi durante il corso del disturbo e diventare quasi impercettibili (Treiman 1990, DeLorenzo 1998, Garzon 2001, Kaplan 2002, Brenner 2002). Una valutazione del paziente in questa fase porterebbe a una diagnosi di SENC o semplicemente di coma se non fosse effettuato un EEG. Il controllo attraverso l'EEG appare perciò indispensabile per indagare un paziente con livello di coscienza alterato, al fine di comprendere se tale alterazione è conseguenza di un danno cerebrale acuto, che può anche aver causato lo SE, dell'effetto della terapia impiegata per il trattamento delle crisi o della persistenza dell'attività epilettica (De Lorenzo 1999).

Per quanto riguarda la necessità di stabilire quanto le crisi debbano durare prima che sia ritenuto opportuno di trattarle farmacologicamente, sulla base di osservazioni secondo le quali una singola crisi tonico-clonica raramente dura più di 5 minuti (Appleton 2008) e su prove da studi sperimentali sull'animale di danni neuronali irreversibili causati da crisi prolungate, alcuni autori hanno suggerito che negli adulti e nei bambini con età maggiore di 5 anni, viene considerata la presenza di SEGC se sono presenti 5 minuti di: crisi continue o 2 o più crisi discrete tra le quali vi è un incompleto recupero della coscienza (De Lorenzo 1996).

E' bene notare che il tempo di 5 minuti riportato in questa definizione è inferiore a quello di 30 minuti riportato nel glossario dalla Commissione per l'epidemiologia ILAE (ILAE 1981). Tuttavia, al di là dei possibili rischi tautologici, per cui può non essere chiaro se il trattamento sia rivolto a interrompere lo SEGC o a prevenirlo, lo stabilire un tempo d'intervento breve ha il principale scopo di enfatizzare il fatto che le crisi epilettiche prolungate possono avere un alto rischio di complicazioni e richiedono, di conseguenza, un tempestivo ed efficace trattamento (Treiman 2001). Non è considerato, però, opportuno trattare in modo aggressivo tutti gli SE, poiché ciò potrebbe determinare vantaggi limitati, a fronte del rischio d'importanti complicazioni causate dalla somministrazione rapida di alte dosi di farmaci (eccessiva sedazione, depressione cardiovascolare e respiratoria).

I consensi che riguardano il trattamento degli SE di assenza, degli SE parziali motori, di altri SE parziali senza compromissione dello stato di coscienza e degli SE che si verificano in pazienti con precedente diagnosi di epilessia si riferiscono, quindi, a tipi, dosi e tempi di somministrazione dei farmaci diversi rispetto a quelli per uno SEGC (Meierkord 2006). Non riteniamo, però, che la presenza di queste eccezioni giustifichi una deviazione dai protocolli e linee guida di trattamento per gli SEGC, ormai da tempo codificate (Minicucci 2006).

Oltre alle eccezioni citate in precedenza, vanno ricordati altri 3 gruppi di condizioni associabili agli SE che hanno diverse implicazioni fisiopatogenetiche, prognostiche e terapeutiche. La prima è rappresentata dalle encefalopatie con manifestazioni EEG di tipo epilettico e mioclonie che si verificano nel corso di malattie da prioni e nei pazienti con danno cerebrale anossico-ischemico e coma. In queste situazioni, i FAE non possono né modificare la prognosi né, probabilmente, alleviare i sintomi clinici (Rosenow 2002).

La seconda condizione include gli SE elettroencefalografici del paziente in coma come conseguenza di un danno cerebrale acuto, sia esso anossico-ischemico, traumatico o metabolico. In queste situazioni, può essere difficile stabilire se l'alterazione della coscienza è conseguente dell'attività epilettica oppure del danno neurologico sottostante e, anche, quali siano gli interventi terapeutici migliori. E' comunque considerato plausibile che, in queste situazioni, la somministrazione di FAE consenta un miglioramento del quadro clinico.

La terza condizione include i pazienti in coma o con *stupor* che precedentemente avevano avuto uno SEGC e in cui l'EEG mostra *pattern* non sempre chiaramente interpretabili come ictali, come le scariche epilettiformi periodiche (Periodic Epileptiform Discharges, PEDs) e altri. In generale, i pazienti con questo gruppo di disturbi sono considerati al confine tra l'epilessia e alcune encefalopatie e la scelta terapeutica deve sempre essere personalizzata al singolo caso.

Date le difficoltà diagnostiche e i frequenti errori che si osservano nella gestione di questo tipo di pazienti, è consigliabile che gli SE siano valutati e trattati da un medico con competenze neurologiche e con esperienza specifica in questo settore.

## **Il trattamento delle crisi subentranti in pazienti affetti da epilessia e già in trattamento con farmaci antiepilettici**

Nei pazienti affetti da epilessia e già in trattamento con farmaci antiepilettici, si può realizzare, per i motivi più vari (concomitanza di fattori scatenanti, scarsa aderenza alla terapia, eccetera), una condizione in cui le crisi si ripetono in serie e, soprattutto se le crisi non vengono precocemente interrotte, si può realizzare nel tempo la condizione di SE (Murdoch 2007). Questa condizione, per ragioni attinenti il rispetto formale delle indicazioni all'uso dei farmaci antiepilettici, consente indicazioni terapeutiche diverse da quelle dello SE che insorge *de novo* in pazienti non epilettici. In questi casi è possibile, infatti, usare per via intravenosa antiepilettici che possono essere usati nelle altre forme di SE, solo in condizioni e in fasi particolari (si rimanda ai paragrafi successivi).

Nelle crisi subentranti di tipo parziale, eventualmente dopo essere ricorsi all'uso di benzodiazepine, possono essere usati per via intravenosa valproato, levetiracetam e lacosamide, che, rispetto a fenitoina ev, presentano numerosi vantaggi. La logica che induce a preferire questi farmaci è quella di ottenere nel più breve tempo possibile concentrazioni terapeutiche di farmaci che dovrebbero

essere poi somministrati per os in trattamento cronico. La scelta del farmaco dei tre da utilizzare può essere presa solo dopo valutazione del singolo caso (quale è il trattamento che il paziente assume, quali comorbidità, eccetera).

Valproato per via intravenosa dovrebbe essere usato nelle epilessie generalizzate, anch'esso eventualmente dopo il ricorso alla somministrazione di benzodiazepine.

Valproato di sodio e levetiracetam possono essere usati nell'adulto e nel bambino di età superiore a 4 anni, lacosamidae in soggetti di età superiore a 16 anni.

In questi casi, le dosi da utilizzare sono le seguenti:

- valproato di sodio: si può usare una dose iniziale di 15 mg/kg somministrata in iniezione ev lenta (3 minuti) che può essere seguita da una infusione generalmente di 1-2 mg/kg/ora in base alla risposta clinica. Questo protocollo, pienamente autorizzato dalla scheda tecnica, permette di usare dosi anche abbastanza elevate del farmaco consentendo un raggiungimento di livelli terapeutici abbastanza rapidamente;
- lacosamide: può essere somministrato, in *add on*, già con una dose di attacco di 200 mg ev in >20 min, tenendo conto ovviamente dei possibili effetti avversi di tale dosaggio, soprattutto in merito alle controindicazioni cardiologiche. Questa dose iniziale permette già di raggiungere un effetto terapeutico in molti pazienti;
- levetiracetam: in pazienti di prima diagnosi, teoricamente, la scheda tecnica consente dosaggi abbastanza bassi (250 mg x2/di), mentre in pazienti già in trattamento con altro farmaco (purché adulti o adolescenti tra i 12 e i 17 anni che pesino >50 kg ) consente 500 mg x 2/di.

## Il trattamento dello stato epilettico

L'approccio terapeutico è diverso a seconda del tipo di stati epilettici (SE), delle caratteristiche del paziente e dell'eziologia sottostante.

La forma più temuta, lo stato epilettico generalizzato convulsivo (SEGC) deve essere affrontato con i criteri dell'emergenza. Il trattamento delle altre forme di SE è spesso simile per quanto riguarda la scelta dei farmaci, ma posologia e tempi di somministrazione devono essere valutati in ogni singolo caso in rapporto al rischio-beneficio degli interventi.

### Il trattamento degli SE non convulsivi

Gli SE di assenza e le forme miocloniche non hanno le stesse caratteristiche di emergenza degli SEGC. In queste forme valproato dovrebbe essere il farmaco di scelta da affiancare alle benzodiazepine (Wheless 2004). Quest'ultime sono considerate farmaci utili e sicuri per il pronto intervento (Shaner 1988), ma devono anch'esse essere utilizzate con accortezza, soprattutto nell'anziano e nei pazienti sedati, poiché possono deprimere la funzione respiratoria e in pazienti con SE di assenza in corso di sindrome di Lennox-Gastaut la loro somministrazione per via venosa potrebbe indurre l'insorgenza di uno SE tonico.

### SE in età pediatrica

Per quanto concerne lo stato di male in età pediatrica, molte prove indicano che le crisi, più o meno prolungate, occorrono con maggiore frequenza nel cervello immaturo, con reliquati strutturali e/o

funzionali meno gravi. Parimenti, le sequele di tipo cognitivo e comportamentale dello SE nel cervello in fase di maturazione appaiono più modeste di quelle causate da SE nel cervello maturo. In termini etiologici, sebbene la febbre e altri disordini acuti sintomatici come la meningoencefalite, l'ipossia e squilibri metabolici, rappresentino le cause più frequenti di SE in età pediatrica, sul piano clinico è fondamentale non scotomizzare condizioni etiologiche suscettibili di trattamento (es. crisi piridossina-dipendenti). Sul piano fisiopatologico bisogna considerare che, nel primo periodo della vita, l'attivazione dei recettori GABAA determina depolarizzazione piuttosto che iperpolarizzazione, con incrementato rischio di crisi epilettiche. L'approccio terapeutico allo SE in età pediatrica è prevalentemente empirico. Non esistono prove che i bambini rispondano ai farmaci antiepilettici in maniera diversa rispetto agli adulti. Di fatto, l'approccio terapeutico al SEGC nei bambini è per lo più, se non completamente, basato su indicazioni derivate da studi sull'adulto. Ai fini di una corretta ottimizzazione della terapia dello SE in età pediatrica, bisogna considerare le differenze farmacocinetiche nelle due popolazioni, il diverso profilo degli eventi avversi (come, per esempio, la sindrome da infusione di propofol, Parviainen 2007), l'ampia variabilità del peso corporeo presente in età pediatrica e specifiche modalità nell'utilizzo di alcuni tipi di farmaci (uso di benzodiazepine per via rettale, Dieckmann 1994). Il trattamento dello SE nei primi mesi di vita deve necessariamente includere la somministrazione di piridossina endovena. Deve essere altresì considerato il rischio di epatotossicità, anche grave, derivante dall'uso di acido valproico nei primi 2 anni di vita, soprattutto quando vi sia un sottostante disordine metabolico o mitocondriale. Da luglio 2013, anche in Italia, è stato approvato l'utilizzo del midazolam per via buccale che rappresenta un ulteriore trattamento nella fase iniziale (anche domiciliare) dello stato di male (Chamberlain 1997, Scott 1999, McIntyre 2005).

### **Il trattamento dello stato epilettico generalizzato convulsivo**

Gli SEGC possono essere suddivisi in tre fasi a seconda del tempo intercorso dal loro l'esordio. A queste fasi corrispondono a 3 diverse strategie terapeutiche:

- iniziale (primi 20-30 minuti);
- definito (dopo 20-30 minuti e fino a 60-90 minuti);
- refrattario (dopo 60-90 minuti).

L'utilizzo di un trattamento efficace in una fase precoce dello SE rappresenta l'obiettivo primario, poiché la possibilità di controllare le crisi in una fase avanzata, dopo che un primo farmaco ha fallito, è notevolmente ridotta. È possibile che nello sviluppo della farmaco-resistenza giochino un ruolo importante alcune modifiche dinamiche dei recettori per il GABA e per altri neuro mediatori (Löscher 2007).

Nello **stato epilettico iniziale** (primi 20-30 minuti), le misure generali sono:

- assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare ossigeno;
- valutare e tenere sotto controllo la condizione cardiocircolatoria (pressione arteriosa e ECG) e stabilizzare il circolo (non trattare l'ipertensione poiché i farmaci utilizzati per interrompere le crisi possono determinare ipotensione);
- assicurare un accesso venoso. Se non sono presenti controindicazioni, somministrare glucosio preceduto da tiamina 100 mg in pazienti con sospetto abuso cronico di alcol o di denu-

trizione (somministrare lentamente, in circa 10 minuti, per ridurre il rischio di reazioni allergiche); 100 mg di piridossina dovrebbero essere sempre somministrati ai bambini molto piccoli con SE resistente;

- eseguire un prelievo venoso per: emocromo, PTT, APTT fibrinogeno, CK, CK-MB, troponina, ALT, AST, LDH, amilasi, creatinina, urea, glucosio, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>+</sup>, dosaggio dei FAE ed eventuali analisi tossicologiche;
- eseguire emogasanalisi.

Trattamento farmacologico per via venosa:

- lorazepam (0,05-0,1 mg/Kg, velocità massima 2 mg/min, ripetibile dopo almeno 10 minuti);
- diazepam (0,1 mg/Kg ev nell'adulto, velocità 10-20 mg con tasso d'infusione di 2-5 mg/min e 0,25-0,5 mg/kg nei bambini); per via rettale nel bambino la dose consigliata è di 0,5-1 mg/kg;
- midazolam (0,15-0,2 mg/kg). In età pediatrica, quando non fosse disponibile l'accesso venoso, midazolam si può impiegare per via intramuscolare (0,2 mg/kg, dose massima 5 mg) e buccale (vedi dopo).

Trattamento per via buccale (da somministrare nel vestibolo buccale):

- lorazepam (0,1 mg/kg, dose massima 2,5 mg);
- midazolam (0,5 mg/kg, dose massima 10 mg).

Osservazioni:

- lorazepam appare preferibile a diazepam (Alldredge 2001). Diazepam per via rettale rappresenta lo standard per il trattamento in ambiente extra-ospedaliero sia delle convulsioni/SE febbrili del bambino sia delle crisi premonitrici. La formulazione in gel rettale non è in commercio in Italia, ma è reperibile una soluzione rettale in microclistere. Nel trattamento delle crisi premonitrici 30 mg di gel rettale sono più efficaci di 20 mg, senza causare un incremento significativo degli eventi avversi;
- midazolam, oltre alla formulazione in fiale per l'uso venoso in ambiente ospedaliero, è ora disponibile (dal 2013) la formulazione per l'uso orale (da somministrare nel vestibolo buccale). Tale medicamento può essere impiegato con piano terapeutico gratuito nei pazienti di età compresa tra 3 e 18 anni con crisi convulsive acute prolungate. Questa limitazione potrebbe comprendere le forme iniziali di SEGC. Dai 18 anni, per quanto in fascia A, è tuttora a pagamento;
- da evitare la somministrazione per via intramuscolare sia di lorazepam sia di diazepam che, a differenza di midazolam, sono scarsamente idrosolubili con assorbimento notevolmente ritardato;
- durante l'infusione di benzodiazepine, tenere sempre sotto controllo i parametri respiratori e cardiocircolatori;
- se le crisi sono controllate e il paziente riprende progressivamente le funzioni precedenti, possono essere in seguito somministrati FAE per via orale, oppure si può continuare con farmaci per via venosa con minor rischio di effetti avversi sul sistema cardiocircolatorio, autorizzati per l'utilizzo in monoterapia, come valproato (Wheless 2004, Peters 2005, Agarwal 2007) o levetiracetam (Beyenburg 2008, Rüegg 2008, Knake 2008, Uges 2009). Se il paziente era già in trattamento con antiepilettici, è consigliabile ripristinare la terapia precedentemente in corso;

- se il paziente non riprende coscienza, valutare, tra le altre possibili cause, la possibilità di uno SENC, effettuare un EEG e passare alla fase successiva.

Nello **stato epilettico definito** (da 20-30 minuti a 60-90 minuti), le misure generali sono:

- stabilire la causa dello SE;
- continuare il controllo cardiocircolatorio e respiratorio e correggere eventuali squilibri (ipossia, acidosi, disordini elettrolitici, ipotensione eccetera);
- iniziare il controllo con EEG per confermare la diagnosi e verificare l'efficacia della terapia;
- programmare un possibile trasferimento in terapia intensiva per proseguire il trattamento.

Trattamento farmacologico:

- fenitoina (15-20 mg/Kg, nell'adulto non superare il tasso d'infusione di 50 mg/min; 1 mg/kg/min nel bambino; utilizzare tassi d'infusione più bassi se è presente ipotensione e nell'anziano; ulteriori 5 mg/kg possono essere somministrati in caso di mancato controllo delle crisi);
- fenobarbital: questo farmaco è contemplato nei vari protocolli di trattamento dello SE approvati nelle linee guida anglosassoni e di altri paesi. Le formulazioni in fiale disponibili in Italia hanno come indicazioni in scheda tecnica solo somministrazione im e non ev, anche in virtù degli eccipienti: quindi, di fatto, in Italia questo farmaco non viene quasi mai utilizzato nel trattamento dello SE. I dosaggi utilizzabili alla luce della letteratura internazionale sono comunque: 10-20-30 mg/Kg nell'adulto; 20-30 mg/kg nel neonato; 15-20 mg/kg da 1 a 6 anni; 10-15 mg/kg da 6 a 12 anni; 8-10 mg/kg >12 anni; infondere in più di 10 min, generalmente 50-75 mg/min;
- valproato di sodio (15 mg/kg, infusione in almeno 3 min seguita da 1-2 mg/Kg/ora in infusione continua); valutare attentamente soprattutto la presenza di epatopatie in atto o potenziali e la presenza di piastrinopenia. In uno studio clinico in cui è stata retrospettivamente confrontata l'efficacia di fenitoina, valproato e levetiracetam, valproato è risultato essere apparentemente migliore di levetiracetam nel controllare lo stato epilettico convulsivo;
- levetiracetam; la scheda tecnica non specifica se possono essere somministrate per via intravenosa dosi più alte di quelle usualmente adottate per via orale. In teoria, bisognerebbe iniziare il trattamento per via venosa, con dosi simili a quelle utilizzate per la titolazione del farmaco quando usato per via orale (250 mg x 2/di in pazienti *de novo* e 500 mg x 2/di in pazienti in *add on*); data la generale buona tollerabilità del farmaco, in selezionati casi il medico potrebbe usare dosaggi maggiori in relazione alle diverse situazioni cliniche e alla tollerabilità.

Osservazioni:

- nell'adulto fenitoina è considerato il farmaco di scelta (Shaner 1988) anche perché è l'unico nella cui scheda tecnica sia indicato specificatamente l'utilizzo nello SE. La fenitoina non deve essere diluita (e, soprattutto, mai somministrata in soluzione glucosata), deve essere infusa utilizzando un accesso venoso indipendente (un grosso vaso per ridurre il rischio di flebite) che dopo la somministrazione va lavato con soluzione fisiologica. Il farmaco è controindicato in presenza di blocco atrioventricolare (AV) o grave ipotensione. Il profarmaco fosfenitoina, che sembra avere meno controindicazioni, non è in commercio in Italia. È importante ricordare che in pazienti con stato di assenza con EEG con punte-onde tipiche la fenitoina può aggravare le crisi, analogamente a

quanto riportato anche dopo somministrazione orale in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica. In questi casi appare proponibile l'utilizzo di valproato di sodio in vena (vedi sopra).

- fenobarbital per via venosa è assai meno utilizzato (vedi sopra), ma è previsto anche in alcuni protocolli di trattamento del neonato e del bambino (Goldberg 1983, Crawford 1988, Boylan 2002);
- in questa fase, l'utilizzo di farmaci antiepilettici disponibili in formulazioni per somministrazione ev e che hanno indicazione per l'utilizzo in monoterapia (valproato di sodio, levetiracetam), offrono la possibilità di trattamenti alternativi alla fenitoina negli SE. Tuttavia, nella scheda tecnica di questi due farmaci non vi è indicazione specifica per il loro uso in questa condizione. Pertanto, anche se è verosimile che questi farmaci possano presentare un buon rapporto rischio/beneficio, il loro utilizzo dovrebbe essere giustificato, come ad esempio in tutte quelle condizioni che controindicano l'uso di una dose da carico di fenitoina (vedi nota a piè di pagina);
- nell'ipotesi di utilizzo di valproato di sodio, e con le specificazioni di cui sopra, probabilmente sono necessarie dosi di almeno 25-45 mg/Kg. E' abbastanza accettata l'indicazione empirica che valproato sia preferibile a fenitoina in caso di ipotensione e condizioni cardiocircolatorie instabili. Nelle recenti raccomandazioni della Neurocritical Care Society, viene, inoltre, espressamente ricordato come l'utilizzo del valproato debba essere particolarmente considerato nel trattamento dello SE di pazienti con EGI nota.
- levetiracetam è considerato potenzialmente ancora più tollerato e maneggevole rispetto ai farmaci precedenti, soprattutto per le sue caratteristiche farmacocinetiche, ma l'esperienza sull'utilizzo della preparazione per via venosa nell'emergenza è ancora non standardizzata e basata su prove di classe IIA, livello C; vi sono, comunque, molti dati in letteratura che confermano una maggiore confidenza, proprio per la percepita minor quantità di effetti avversi da parte di neurologi, nel suo utilizzo, e va considerato che nelle raccomandazioni della Neurocritical Care Society recentemente pubblicate, levetiracetam è considerato come uno dei trattamenti alternativi a fenitoina in determinati casi quando questa è controindicata.
- per lacosamide, anch'essa disponibile in farmacia come soluzione iniettabile, ancora minori sono i dati disponibili sul suo potenziale utilizzo nello SE, ma vari gruppi di ricerca clinica hanno iniziato a testarne l'uso in situazioni particolari. Alcuni dati preliminari indicano una certa efficacia del farmaco nello stato epilettico non convulsivo e nella epilessia parziale continua e nello stato epilettico refrattario (Goodwin 2011, Rantsch 2011).

Lo **stato epilettico refrattario** (dopo 90 minuti) richiede l'assistenza del rianimatore per l'anestesia generale e la necessità di questo intervento deve essere valutata per ogni singolo caso considerando gli elementi prognostici generali.

Trattamento farmacologico:

- tiopental (5-7 mg/kg in 20 sec seguiti da 50 mg ogni 2-3 min fino a controllo delle crisi e raggiungimento di una modificazione del tracciato EEG definito come *burst suppression* o di una sua depressione, in genere con un'infusione continua a 3-5 mg/kg/h);
- midazolam (bolo di 0,1-0,3 mg/kg, velocità d'infusione non superiore a 4 mg/min, che può essere ripetuto una volta dopo 15 min e seguito da un'infusione di mantenimento a 0,05-0,4 mg/kg/h, velocità d'infusione di 0,1 mg/kg/h);

- propofol (2 mg/Kg in bolo, ripetibili, seguiti da infusione continua di 1 mg/kg/h per almeno un'ora; la dose da utilizzare come mantenimento potrebbe essere notevolmente più alta).

#### Osservazioni:

- il trattamento con barbiturici è più standardizzato, ma midazolam potrebbe essere più maneggevole (anche se non è dimostrata una diversa prognosi tra i diversi trattamenti). Alcuni anestesisti segnalano che propofol potrebbe causare manifestazioni motorie non epilettiche che potrebbero essere confuse con le crisi. Questo farmaco è da utilizzare con attenzione nell'infanzia e la somministrazione prolungata è ritenuta a rischio (*propofol infusion syndrome*);
- l'anestesia generale necessita d'intubazione e ventilazione meccanica, di controllo emodinamico invasivo ed eventuale sostegno farmacologico della pressione arteriosa. E' sempre necessaria la collaborazione tra il rianimatore e il neurologo esperto in queste procedure, poiché per effettuare questo tipo di trattamenti, è indispensabile il controllo con EEG e l'interpretazione dei segni clinici ed elettrografici dello SE può risultare difficoltosa;
- sebbene non vi siano studi conclusivi, è suggerito che la dose e il tasso d'infusione dei farmaci debbano essere scelti con l'obiettivo di eliminare l'attività critica EEG spingendosi fino alla *burst suppression*. Ci sono, tuttavia, poche prove a favore di questa indicazione che deve essere effettuata considerando i fattori prognostici generali;
- devono essere controllati i parametri biochimici, i livelli ematici degli antiepilettici e le complicanze, soprattutto quelle infettive e lo scompenso di più organi che possono complicare il quadro clinico. L'ipotensione deve essere trattata con infusione continua di amine (generalmente noradrenalina) con una dose da regolare in base alla risposta e alla funzionalità renale. Sebbene efficace nel prevenire l'eclampsia, non ci sono prove che aumentare la concentrazione di magnesio ai livelli ematici superiori sia efficace nello SE. D'altra parte la concentrazione di magnesio può essere ridotta negli alcolisti e nei pazienti in trattamento con antivirali per infezione da HIV. In questi pazienti è giustificato l'utilizzo di solfato di magnesio per via venosa (2-4 g in 20 min) sia per il controllo delle crisi sia per prevenire le aritmie cardiache. L'anestesia deve continuare per almeno 24 ore, dopo le quali, tenendo sempre sotto controllo l'EEG, si può iniziare una graduale sospensione del farmaco anestetico in 6 ore, tramite riduzione del 20% ogni ora dell'iniziale tasso d'infusione.

Se ricompaiono le crisi, va ripresa l'infusione, rivalutato globalmente il quadro clinico e il piano di trattamento con il possibile ricorso ad altre soluzioni con levetiracetam, topiramato, fenobarbital a dosi molto alte o anestetici gassosi. Altre opzioni terapeutiche eccezionalmente proposte nel trattamento degli SE refrattari, e precedentemente non citate, includono: chetamina, gammaglobuline, plasmateresi, steroidi, ACTH, lidocaina, terapia elettroconvulsiva, ipotermia, stimolazione del nervo vago (VNS), stimolazione cerebrale profonda (DBS) e la neurochirurgia.

In età pediatrica, il rischio di sindrome da propofol è maggiore rispetto all'adulto. La sindrome da propofol si caratterizza per la comparsa di acidosi metabolica, rhabdmiolisi, aritmie, insufficienza cardiaca, insufficienza renale epatomegalia con possibile decesso. Possibili fattori favorenti sono l'utilizzato di propofol ad alte dosi e per periodi prolungati.

Alla dimissione dalla terapia intensiva, il rianimatore deve concordare con il neurologo il successivo piano di assistenza.

## Sintesi e raccomandazioni

### Sintesi 1

Lo SEGC è un'emergenza da affrontare prontamente e in maniera adeguata per ridurre la morbidità e, possibilmente, anche la mortalità.

#### Raccomandazione 69

E' indicato iniziare il trattamento dello SEGC quanto più precocemente possibile, già nella fase di pre ospedalizzazione.

**Raccomandazione A, basata su prove di livello I**

#### Raccomandazione 70

Nel caso di SE o di crisi ripetitive in pazienti con epilessia nota che abbiano sospeso bruscamente o ridotto la terapia antiepilettica, è indicato l'utilizzo degli schemi terapeutici iniziali (benzodiazepine) e la rapida reintroduzione della terapia precedentemente assunta, anche attraverso formulazioni per via intravenosa ove possibile.

**Raccomandazione A, basata su prove di livello I**

#### Raccomandazione 71

Nelle crisi ripetute in età >3 e <18 anni, è contemplata la possibilità di somministrare già in fase extraospedaliera midazolam per via buccale.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

#### Raccomandazione 72

Nelle crisi ripetute di tipo parziale, che non configurano un vero SE, dopo aver fatto ricorso alle benzodiazepine, si può, eventualmente, usare per via intravenosa valproato, levetiracetam e lacosamide, per ottenere nel più breve tempo possibile concentrazioni terapeutiche dei farmaci che dovrebbero essere poi somministrati *per os* in trattamento cronico. La scelta del farmaco dei tre da utilizzare può essere presa solo dopo valutazione del singolo caso (quale è il trattamento che il paziente assume, quali comorbidità, eccetera).

**Raccomandazione b, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 73**

Nelle crisi ripetute che si presentano in un contesto di epilessia generalizzata e che non configurano un vero SE, dovrebbe essere tentato valproato per via intravenosa, anch'esso eventualmente dopo il ricorso alla somministrazione di benzodiazepine.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello III**

### **Raccomandazione 74**

Nei pazienti con epilessia nota che abbiano ancora uno SEGC nonostante l'uso delle benzodiazepine e la reintroduzione della terapia precedentemente in atto, è indicato adottare lo schema di trattamento per lo SEGC definito ed eventualmente refrattario.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 75**

In caso di SEG mioclonico, in pazienti con encefalopatia post anossica, non è indicato un trattamento aggressivo che preveda l'uso di alte dosi di FAE o l'anestesia generale.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello III**

### **Raccomandazione 76**

Lorazepam o diazepam per via endovenosa sono indicati per il trattamento dello SEGC iniziale. Lorazepam per via endovenosa è, probabilmente, la scelta preferibile.

**Raccomandazione A, basata su prove di livello I**

### **Raccomandazione 77**

In caso di SEGC, se non fosse possibile la somministrazione delle benzodiazepine per via endovenosa, è indicata la somministrazione di diazepam o di lorazepam per via rettale. Nel bambino, è possibile utilizzare sia diazepam per via rettale sia midazolam e lorazepam per via buccale o midazolam per via intramuscolare. Ove possibile, al fine di ridurre i rischi d'insufficienza respiratoria, bisogna evitare di somministrare più di due dosi di benzodiazepine (considerando anche la dose eventualmente somministrata in ambiente pre-ospedaliero).

**Raccomandazione A, basata su prove di livello II**

**Raccomandazione 78**

In caso di SEGC, se le crisi persistono dopo la somministrazione di lorazepam o di un'altra benzodiazepina, è indicata la somministrazione per via venosa di un antiepilettico a più lunga durata d'azione. Tra fenitoina e fenobarbital, fenitoina è la scelta preferibile.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

**Raccomandazione 79**

Negli SE, se fenitoina e fenobarbital per via venosa non potessero essere utilizzati, o non fossero considerati sicuri, si può considerare l'uso di valproato, levetiracetam o lacosamide per via venosa, anche se nessuno di questi farmaci ha indicazione in scheda tecnica per l'utilizzo durante SE. In particolare, valproato deve essere usato con estrema cautela nella prima infanzia, soprattutto quando non sia stata esclusa una sottostante patologia metabolica. In età evolutiva, può anche essere utilizzato topiramato (con carico tramite sondino nasogastrico). Tale farmaco appare efficace anche nel primo anno di vita.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

**Raccomandazione 80**

La scelta dei pazienti con SEGC da sottoporre ad anestesia generale con barbiturici, propofol e midazolam deve essere valutata caso per caso, considerando i rischi e i benefici di tali procedure. L'infusione di farmaci anestetici fino a ottenere la soppressione dell'attività di fondo EEG (isoelettrica o *burst suppression*), sembra essere più efficace di altre strategie terapeutiche. Tuttavia, tali approcci terapeutici sono associati ad aumentata incidenza di eventi avversi (ipotensione), senza diminuzione del rischio di mortalità.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

**Raccomandazione 81**

E' indicato che la gestione complessiva di uno SEGC refrattario trattato in una terapia intensiva si avvalga della cooperazione tra il rianimatore e il neurologo esperto in questo tipo di procedure e che preveda:

- la scelta e la gestione della terapia;
- le modalità di controllo EEG;
- il piano d'assistenza alla dimissione.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 82**

Osservazioni non controllate mostrano che alcune opzioni terapeutiche (per esempio, isoflurano, IgG in vena, chirurgia) si sono dimostrate efficaci nel trattamento di alcuni SE refrattari. E' indicato che tali procedure siano effettuate solo quando le altre opzioni terapeutiche, utilizzate in modo adeguato, abbiano fallito e dopo aver valutato l'eziologia e i fattori prognostici generali dello specifico caso da trattare, in ambito altamente specialistico.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

### **Raccomandazione 83**

Lo SE può produrre una condizione di edema cerebrale. Il controllo intracranico della pressione può rendersi talvolta utile. La necessità di una terapia attiva (mannitolo, cortisone, ventilazione a pressione positiva fino alla decompressione chirurgica) è suggerita dalla causa sottostante più che dallo SE stesso. Non esistono, infatti, studi controllati che dimostrino l'utilità dei farmaci antiedema in tutti i casi di SE; tale terapia di supporto è indicata solo in base all'analisi completa del quadro clinico.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

### **Raccomandazione 84**

Per controllare la febbre e prevenire la rabdomiolisi (una complicanza sistemica delle crisi convulsive) in terapia intensiva possono essere impiegati farmaci bloccanti la placca neuromuscolare. Ove tale trattamento sia effettuato, è indicato sottoporre il paziente a EEG.

**Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

### **Raccomandazione 85**

Non è indicato l'uso di propofol nel bambino in cui è più facile la comparsa di complicazioni.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello II**

## **Bibliografia**

Agarwal P et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. Seizure. 2007; 16: 527-32.

- Allredge BK et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345: 631-37.
- Appleton R et al. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3): CD001905.
- Beyenburg S et al. Intravenous Levetiracetam for Epileptic Seizure Emergencies in Older People. *Gerontology.* 2008; 55: 27-31.
- Ben-Ari Y et al. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006; 5: 1055-1063.
- Bleck T et al. The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia* 2013; 54: S89-92.
- Booth D et al. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4): CD004218.
- Boylan GB et al. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2002; 86: 165-70.
- Brophy GM et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17: 3-23.
- Chamberlain JM et al. A prospective, randomized study comparing midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 92-94.
- Claassen J et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002, 43: 146-53.
- Crawford TO et al. Very-high-dose Phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 1988; 38: 1035-40.
- Delgado-Escueta AV et al. Management of Status Epilepticus. *N Engl J Med* 1982; 306: 1337-1340.
- DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39: 833-40.
- Dieckmann RA. Rectal diazepam for prehospital pediatric of status epilepticus. *Pediatr Neurol* 1994; 23: 216-24.
- Drislane FW et al. Detection and treatment of refractory status epilepticus in the intensive care unit. *J Clin Neurophysiol* 2008; 25: 181-86.
- Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 75-80.
- Gilad R et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 296-300.
- Goldberg M et al. Barbiturates in the treatment of status epilepticus. In: Delgado-Escueta A et al. *Advances in Neurology, Vol 34, Status Epilepticus.* New York; Raven Press 1983: p 499-503.
- Goodwin H et al. The Use of Lacosamide in Refractory Status Epilepticus. *Neurocrit Care* 2011 epub Jan 20.
- Hilz MJ et al. Isoflurane anaesthesia in the treatment of convulsive status epilepticus. Case report. *J Neurol* 1992; 239: 135-37.
- Holtkamp M. The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20: 188-93.
- Igartua J et al. Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1999; 27: 1982-85.

- Knake S et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 588-89.
- Löscher W. Mechanisms of drug resistance in status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48: S74-77.
- Lowenstein DH et al. Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 1992; 42: 100-04.
- Martland T et al. Is there an agreed treatment for children in status epilepticus? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 286-87.
- McIntyre J et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 182-83.
- McMullan J et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 575-82.
- Meierkord H et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 445-50.
- Minicucci F et al. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: S9-15.
- Misra UK et al. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006; 67: 340-42.
- Murdoch D. Mechanisms of status epilepticus: an evidence-based review. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 213-16.
- Parviainen I et al. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: pros and cons. *Neurol Res* 2007; 29: 667-71.
- Peters CN et al. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus - experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005; 14: 164-69.
- Prasad A et al. Propofol and Midazolam in the treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 380-86.
- Prasad K et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4): CD003723.
- Rantsch K et al. Efficacy of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus and simple partial status epilepticus. *Seizure* 2011; 20: 529-32.
- Robakis TK et al. Literature review, case report, and expert discussion of prolonged refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2006; 4: 35-46.
- Rosenow F et al. Recent developments in treatment of status epilepticus: a review. *Epileptic Disord* 2002; 4: S41-51.
- Rüegg S et al. Intravenous levetiracetam: treatment experience with the first 50 critically ill patients. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 477-80.
- Saravanakumar K et al. Delayed onset refractory dystonic movements following propofol anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 597-601.
- Scott RC et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for the treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999; 345: 623-26.
- Shaner DM et al. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988; 38: 202-07.
- Shet RD et al. Refractory status epilepticus: response to ketamine. *Neurology* 1998; 51: 1765-66.

- Shin HW et al. Review of Levetiracetam as a First Line Treatment in Status Epilepticus in the Adult Patients - What Do We Know so Far? *Front Neurol.* 2013; 4: 111.
- Shorvon S. et al Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: S73-79.
- Shorvon S. The classification of status epilepticus: *Epileptic Disord* 2005; 7: 1-3.
- Tassinari CA et al. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1972; 13: 421-35.
- Towne AR et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 54: 340-45.
- Treiman DM et al. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990; 5: 49-60.
- Treiman DM et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 792-98.
- Treiman DM. Therapy of status epilepticus in adults and children. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 203-10.
- Uges JW et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia* 2009; 50: 415-21.
- Van Ness PC. Pentobarbital and EEG suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia* 1990; 31: 61-67.
- Wheless JW et al. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1507-08.
- Wong JM. Propofol infusion syndrome. *Am J Ther* 2010; 17: 487-91.

## L'epilessia nelle donne

### Epilessia e ormoni sessuali

Le donne con epilessia necessitano di attenzioni particolari, legate soprattutto alla scelta della terapia, che può interferire sulla funzione endocrino-riproduttiva e sulla contraccezione.

E' nota l'esistenza di una relazione tra crisi epilettiche e ormoni sessuali. In alcune donne con epilessia definita catameniale, le crisi si presentano soprattutto o esclusivamente durante il ciclo mestruale o l'ovulazione.

Studi *in vitro* hanno mostrato che gli estrogeni possiedono un'attività eccitatoria a livello corticale, mentre i progestinici hanno un effetto opposto. Alcune osservazioni condotte su piccoli gruppi di pazienti con epilessia, sembrano indicare che una relativa insufficienza di secrezione progestinica sia associata a un maggior numero di crisi epilettiche e che la somministrazione di progestinici potrebbe essere efficace nel determinare una riduzione del numero delle crisi. Va rilevata, tuttavia, l'assenza di studi che dimostrino un reale vantaggio della modifica dell'equilibrio ormonale nella gestione terapeutica delle donne con epilessia (Woolley 1998, AAN 1998, Crawford 2005).

E' stato segnalato, inoltre, che l'epilessia e il suo trattamento sono associati più frequentemente

a disturbi ormonali e della fertilità (Luef 2002, Tettenborn 2006). Tuttavia, questi ultimi potrebbero dipendere non da squilibri ormonali, ma dal fatto che le donne con epilessia hanno difficoltà di ordine psicologico e sociale per quanto riguarda la procreazione. Le controversie riguardano anche le possibili correlazioni con la sindrome dell'ovaio policistico che, secondo alcuni studi, sarebbe più frequente nelle pazienti con epilessia che assumono acido valproico. Le variazioni ormonali indotte da questo farmaco potrebbero essere conseguenza dell'induzione di obesità cui conseguirebbe resistenza all'insulina e aumento dei livelli di testosterone. Alcuni studi, tuttavia, escludono che vi sia una specifica alterazione della morfologia ovarica nelle donne con epilessia e un'associazione causale tra acido valproico e altri FAE (Rasgon 2004).

## Contracezione

Gli estroprogestinici comunemente impiegati a scopo contraccettivo non sembrano determinare, in genere, un aggravamento dell'epilessia. Esiste, tuttavia, la questione della ridotta efficacia anticoncezionale dovuta all'induzione del metabolismo epatico da parte di alcuni FAE. In base agli studi disponibili, possiamo dividere i FAE in 3 categorie:

- FAE per cui è dimostrata un'interazione farmacologica: carbamazepina, felbamato, fenitoina, fenobarbital e primidone;
- FAE per cui l'interazione è presente solo a dosi relativamente alte: oxcarbazepina (>1.200 mg), tiagabina (>20 mg), topiramato (>200 mg). Lamotrigina (300 mg) riduce solo modestamente i livelli di levonorgestrel, ma i contraccettivi orali possono ridurre in modo significativo i livelli plasmatici di lamotrigina durante i 21 giorni della loro assunzione e tornano ad aumentare durante la settimana d'interruzione;
- FAE per cui non è dimostrata un'interazione: acido valproico, benzodiazepine, etosuccimide, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, vigabatrin, zonisamide. I livelli di valproato potrebbero essere ridotti dalla contemporanea somministrazione di estroprogestinici (Zunpac 2006), ma l'entità delle sue modificazioni durante i giorni di assunzione del contraccettivo rispetto alla settimana d'interruzione, sembra essere meno significativa che per lamotrigina (Perucca 2006, Galimberti 2006).

Alcuni consigliano di utilizzare con la prima categoria di FAE estroprogestinici ad alto dosaggio di etinilestradiolo (50 mcg) oppure metodi contraccettivi alternativi come quelli di barriera e i gel spermicidi o i dispositivi intrauterini al rame (Multiload CU375), i sistemi intrauterini liberanti levonorgestrel (Mirena) nella cavità uterina e il medrossiprogesterone acetato.

Con la seconda categoria di FAE, la dose di etinilestradiolo non dovrebbe essere inferiore ai 35 mcg. In alternativa, si potrebbe ridurre l'intervallo tra due blister consecutivi per minimizzare il rischio di maturazione dei follicoli ovarici, oppure utilizzare progestinici a più lunga emivita come il ciproterone o il drospirenone. Mancano, comunque, studi che indichino la migliore contraccezione nelle pazienti epilettiche in terapia e molte modalità proposte hanno importanti controindicazioni (per esempio il maggior rischio di trombosi venosa con l'uso di alte dosi di estroprogestinici e di osteopenia da conseguente ipoestrogenismo utilizzando i progestinici) (Penovich 2004).

## Intercezione di potenziali gravidanze

Sono sintetizzate le possibilità d'intercezione:

- levonorgestrel (dose di 0,75 mg in 2 somministrazioni o 1,5 mg in una somministrazione entro 72 (massimo 120) ore dal coito: efficacia 88%);
- schema di Yuzpe o contraccezione postcoitale (dose di 0,10 mg etinilestradiolo + 0,50 mg levonorgestrel ripetuto dopo 12 ore, entro 72 (massimo 120) ore dal coito: efficacia 75%);
- IUD al rame (entro 7 giorni, efficacia 98%).

Non sono segnalate controindicazioni correlate all'uso di FAE in donne che utilizzano il dispositivo intrauterino. Per quanto riguarda l'uso del preparato con levonorgestrel, pur essendo dimostrata un'interferenza con questo progestinico ai dosaggi contenuti nelle pillole di vecchia generazione (250 mcg), va ricordato che ci si riferisce a dosi 6 volte superiori e che, pur non essendo studi specifici sul tema, non viene specificato l'impiego di FAE come limite all'efficacia del preparato.

## Gravidanza

Per tutti i FAE tradizionali è segnalata una potenziale teratogenicità. Le malformazioni riportate comprendono la spina bifida, le malformazioni cardiache, le schisi oro-facciali, le ipo-agenesie degli arti e le ipospadie; non vi sono, però, indicazioni precise sulla specifica potenzialità teratogena dei singoli farmaci. Valproato sembra il farmaco più frequentemente associato a spina bifida e il suo uso in gravidanza è sconsigliato. Le politerapie hanno un maggiore rischio malformativo (da evitare soprattutto le terapie d'associazione con valproato).

Inoltre, nei bambini nati da madri con epilessia in trattamento con FAE, sembrano essere presenti misure d'esito peggiori per alcuni test neuropsicologici e di sviluppo. Tra i FAE standard, oltre che a valproato, l'esposizione prenatale ai barbiturici sembra avere maggiori rischi malformativi e di deficit di sviluppo cognitivo. Per quanto riguarda i farmaci di più recente introduzione, i dati disponibili sono ancora scarsi. In più paesi sono stati istituiti registri nazionali e multinazionali e sono in corso studi osservazionali multicentrici che nei prossimi anni potranno dare indicazioni più precise (EURAP 2006, Morrow 2006).

Considerate queste incertezze, appare necessario che una donna in trattamento con FAE programmi la gravidanza in modo da poter effettuare le variazioni alla terapia consentite dal suo tipo di epilessia.

Seppure con estrema discordanza sulla posologia, che varia da 0,4 a 5 mg/dì, tutti i protocolli pubblicati contengono l'indicazione di somministrare acido folico a partire da almeno 3 mesi prima del concepimento e per tutto il primo trimestre, allo scopo di ridurre il rischio di spina bifida (Lumley 2001, SOGC 2003). Può essere consigliato, sebbene non ci siano prove che ciò prevenga gli effetti teratogeni, il frazionamento della dose giornaliera dei FAE in 2 o più somministrazioni, così da ridurre i picchi plasmatici particolarmente elevati e la quota di passaggio placentare.

Poiché l'effetto teratogeno dei FAE si verifica nelle prime settimane del concepimento, non vi sono

prove che sospendendo o modificando la terapia antiepilettica in una donna che già li stava assumendo in quella fase, si riduca tale rischio.

In Italia, esiste un protocollo standard per i controlli clinico-strumentali per la prevenzione delle patologie materno-fetali più comuni.

Nel caso di pazienti con epilessia in trattamento con FAE è, tuttavia, consigliabile particolare attenzione. E' vero, infatti, che le malformazioni più gravi, come la spina bifida, le cardiopatie e le alterazioni del massiccio facciale possono essere individuate in utero mediante controlli ecografici mirati e la valutazione dell'andamento dell'alfa-fetoproteina, ma non esiste nessun test che abbia una sensibilità e specificità assoluta (Richmond 2004, Morrow 2009).

E' necessario tener presente che durante la gravidanza si rilevano variazioni importanti della farmacocinetica dei FAE.

Infatti, la presenza di modificazioni metaboliche e fisiche (livelli degli ormoni steroidei, diverso volume di distribuzione sia per incremento della massa corporea acquosa sia per l'incremento fisiologico della frequenza cardiaca, variazioni del legame proteico plasmatico, ma con quota libera stabile), può rendere necessario un adeguamento della dose di FAE, almeno a partire dall'inizio del secondo trimestre. E' importante la verifica dei livelli plasmatici dei farmaci (soprattutto di fenitoina, lamotrigina, carbamazepina e fenobarbital) nei casi di epilessia di difficile controllo.

Nel cordone ombelicale di feti, le cui madri assumevano FAE induttori, è stata documentata la presenza di forme inattive di fattori della coagulazione vitamina K dipendenti.

Il motivo di questo reperto non è stato chiarito, ma il rilievo in questi neonati di un'alta incidenza di sindrome emorragica neonatale e la normalizzazione dei fattori suddetti dopo somministrazione di vitamina K, ha giustificato la prassi di somministrare vitamina K alla fine della gravidanza. Esiste, comunque, un dibattito sulla reale necessità di questa misura, che potrebbe, potenzialmente, determinare l'incremento del rischio trombotico materno. Quest'indicazione, comunque, non sostituisce l'indicazione generale alla somministrazione intramuscolare di vitamina K alla nascita a tutti i neonati. Qualora sia prevedibile una nascita prematura, è comunemente consigliato, come prevenzione della sindrome da *distress* respiratorio neonatale, la somministrazione alla madre di beclometasone alla posologia di 24 mg, mentre nelle gestanti che assumono FAE induttori è consigliato di utilizzare un dosaggio doppio.

Non esistono prove concernenti pericoli specifici nell'espletamento del parto per vie naturali.

Il parto cesareo trova indicazione come protezione per il nascituro solo laddove vi sia un aggravamento delle crisi in prossimità del termine di gravidanza o durante il travaglio.

Esiste una discussione aperta sulla scelta del tipo di anestesia (generale *vs* spinale) da effettuare in caso di parto cesareo.

Non sono stati trovati studi che dimostrino rischi maggiori di crisi con un tipo di procedura rispetto all'altra e, pertanto, la scelta è delegata alla valutazione del singolo caso.

Durante il travaglio, è raccomandata una costante assunzione della terapia, anche per l'intervento in questo particolare momento di elementi potenzialmente scatenanti le crisi (privazione di sonno, ipoglicemia). Per l'induzione del parto o per l'interruzione volontaria di gravidanza in età gestazionale avanzata, non esistono controindicazioni documentate all'utilizzo di prostaglandine per applicazione locale (O'Brien 2005).

## Puerperio

Il rapporto di concentrazione plasmatica dei farmaci assunti tra il sangue materno e quello del cordone ombelicale è di circa 1:1 per tutti i FAE disponibili (Tomson 2005). Pertanto, si può assumere che il nascituro sia costantemente esposto, in utero, a un livello farmacologico plasmatico terapeutico. La concentrazione del farmaco nel latte è invece inferiore a quella plasmatica; fa eccezione lamotrigina, i cui livelli plasmatici durante la gravidanza possono mostrare un decremento significativo a causa della citata interazione con gli estrogeni, tornando, poi, ai valori pregravidici in breve tempo (Ohman 2000). Potrebbe essere consigliato tenere sotto controllo i livelli di lamotrigina nella madre durante la gravidanza e nel post partum ed effettuare, se indicato, il dosaggio del farmaco nel neonato.

Nella revisione della letteratura effettuata non sono stati trovati elementi certi che controindicano l'allattamento al seno. Dovrebbe essere consigliato, pertanto, rinunciare a tale opzione solo nel caso in cui si sospetti che la quota di FAE escreta con il latte possa causare un'azione farmacologica, in genere causando irritabilità o sonnolenza, nel lattante. I FAE considerati a maggior rischio di tale azione sono fenobarbital, benzodiazepine e lamotrigina. E' oggi possibile effettuare il dosaggio dei FAE anche nel latte materno.

## Menopausa

E' stata segnalata la possibilità d'insorgenza anticipata di menopausa nelle donne con crisi di più difficile controllo. La menopausa può essere, inoltre, un momento sia di modifica sia di comparsa delle manifestazioni epilettiche.

Condizioni da tenere sotto controllo nelle donne in menopausa in trattamento con FAE, sono l'osteoporosi e l'osteomalacia.

Alcuni studi hanno segnalato che l'assunzione di FAE induttori e di acido valproico si associa a una ridotta massa ossea, mentre non è noto l'effetto sul metabolismo osseo dei FAE di più recente immissione in commercio. La patogenesi può essere molteplice, includendo l'accelerato catabolismo della vitamina D, il ridotto assorbimento del calcio e altre possibili interazioni dei FAE nei processi di sintesi e rimaneggiamento osseo. Come misura preventiva è consigliata una dieta ricca di calcio, ma non eccessivamente iperproteica, e un supplemento di vitamina D.

Anche se non vi sono studi specifici, l'uso del cerotto di estrogeni è sconsigliato alle donne con epilessia, mentre, in caso di osteoporosi conclamata, non sembra vi siano sostanziali controindicazioni per l'utilizzo di bifosfonati (AAN 1998).

## Sintesi e raccomandazioni

### Sintesi 1

Le donne con epilessia richiedono attenzioni particolari, legate soprattutto alla scelta della terapia che può interferire sulla funzione endocrino-riproduttiva e sulla contraccezione.

### **Raccomandazione 86**

Prima d'iniziare una terapia antiepilettica in una donna con epilessia è indicato:

- valutare la storia ginecologico-ormonale e prestare attenzione alle irregolarità mestruali, soprattutto in presenza di obesità;
- chiarire i desideri della donna rispetto a un'eventuale contraccezione orale e scegliere il metodo più idoneo, in relazione alla terapia antiepilettica più efficace per lei;
- chiarire il desiderio di un'eventuale gravidanza per programmare eventuali modifiche della terapia.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

### **Raccomandazione 87**

A una donna con epilessia che desideri programmare una gravidanza è indicato che siano fornite informazioni circa:

- la percentuale del rischio della trasmissione genetica della sua malattia;
- il rischio teratogeno dei farmaci assunti;
- il tipo e la sensibilità degli esami consigliati per la diagnosi precoce di malformazioni fetali;
- la gestione dell'epilessia durante lo svolgimento della gravidanza, il parto e il puerperio.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

### **Raccomandazione 88**

In una donna con epilessia in trattamento con FAE è indicato pianificare la gravidanza in modo da:

- sospendere eventualmente la terapia qualora l'epilessia sia considerata guarita oppure le crisi siano tali da non mettere a rischio la madre o la prosecuzione della gravidanza;
- nel primo trimestre (periodo dell'organogenesi), modificare la terapia farmacologica con possibile maggiore rischio teratogeno (politerapie, valproato) con un'altra per la quale vi siano relative sicurezze d'impiego.

In prospettiva di una gravidanza, è indicato che una donna con epilessia assuma da 0,4 a 5 mg/dì di acido folico per via orale, allo scopo di prevenire la spina bifida.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

### **Raccomandazione 89**

Nella maggior parte delle pazienti in trattamento con valproato e intenzionate a intraprendere una gravidanza, il *panel* d'esperti di queste linee guida considera indicate, come possibili alternative, fenobarbital e lamotrigina. Va considerato, tuttavia, che entrambi i farmaci proposti possono interagire con gli steroidi sessuali e che il loro uso, in gravidanza e durante l'allattamento, richiede attenzione. In presenza di crisi parziali, carbamazepina e oxcarbazepina potrebbero essere un'alternativa. Levetiracetam e topiramato sembrano avere uno spettro d'efficacia maggiore, minori interazioni con gli ormoni sessuali e un rischio teratogeno non diverso da quello degli altri FAE. Recenti report indicano levetiracetam, lamotrigina e pregabalin come relativamente sicuri.

**Raccomandazione D, basata su prove di livello III**

## Sintesi 2

Le variazioni e le sostituzioni della terapia antiepilettica andrebbero completate, se possibile, almeno 6 mesi prima del concepimento.

### Raccomandazione 90

In una donna in trattamento con FAE, è indicato:

- continuare l'assunzione di folati almeno per tutto il primo trimestre di gravidanza;
- non modificare la terapia in corso con l'intento di modificare il rischio teratogeno;
- effettuare controlli clinico-strumentali mirati a rilevare le forme più gravi di malformazioni fetali associate all'uso di antiepilettici (ecografia di secondo livello alla 14-20° settimana di gestazione, ecocolordoppler cardiaco dopo la 20° settimana, dosaggio di alfa fetoproteina alla 14-16° settimana nel sangue materno ed eventualmente nel liquido amniotico);
- frazionare la posologia giornaliera del farmaco in diverse assunzioni.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

## Sintesi 3

La presenza di sola epilessia non deve essere considerata una controindicazione all'espletamento del parto per vie naturali.

### Raccomandazione 91

Il ricorso al parto cesareo è indicato solo in caso di un aggravamento delle crisi a termine di gravidanza, tale da essere considerato un rischio fetale o quando sia suggerito da altra malattia o condizione associata, di cui l'epilessia potrebbe essere un sintomo.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

## Sintesi 4

Non esistono controindicazioni dovute all'epilessia per il ricorso all'anestesia spinale in caso di parto cesareo.

## Sintesi 5

L'assunzione di FAE non deve essere considerata una controindicazione all'allattamento. Lo diventa solo se compaiono o vi sia un rischio reale di eventi avversi nel neonato.

### Raccomandazione 92

È indicato che le pazienti con epilessia sensibili alla privazione di sonno evitino la poppata notturna, adottando alternative come l'allattamento condotto da altre persone con il proprio latte estratto e conservato o con latte artificiale.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

### **Raccomandazione 93**

**Durante la gravidanza è indicato rilevare i livelli plasmatici di lamotrigina se la madre assume un'alta dose del farmaco, data l'importante modifica della sua clearance tra la gravidanza e il puerperio. La necessità di monitorare i livelli ematici di altri FAE è meno stabilita, ma è da considerare, soprattutto in donne che abbiano una forma di epilessia di difficile controllo.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

## **Sintesi 6**

La menopausa è un fattore di rischio per osteoporosi ed è stato segnalato un maggiore rischio nelle donne con epilessia che assumono FAE.

### **Raccomandazione 94**

**Nelle donne in menopausa che assumono FAE in modo cronico è indicato accertare lo stato di salute delle ossa e prevenire o curare l'eventuale osteoporosi modificando la terapia antiepilettica, seguendo una dieta ricca di calcio e, quando opportuno, assumendo un supplemento di vitamina D e bifosfonati.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

## **Bibliografia**

- American Academy of Neurology (AAN). Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the quality standards subcommittee of the AAN. *Neurology* 1998; 51: 944-48.
- Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: S117-24.
- EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66: 354-60.
- Galimberti CA et al. Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1569-72.
- Genetics Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of folic acid for the prevention of neural tube and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 959-73.
- Luef G et al. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2002; 48: 91-102.

- Lumley J et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (3): CD001056.
- Morrow J et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193-98.
- Morrow JI et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy. A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 506-11.
- O'Brien MD et al. Management of epilepsy in women; a review. *Postgrad Med J* 2005; 81: 278-85.
- Ohman I et al. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41: 709-13.
- Penovich PE et al. Recommendations for the care of women with epilepsy. 2004; 71: 49-57.
- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 246-55.
- Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 322-34.
- Richmond JR et al. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet gynecol* 2004; 190: 371-79.
- Tettenborn B. Management of epilepsy in women of childbearing age: practical recommendations. *CNS Drugs* 2006; 20: 373-87.
- Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs. Pregnancy and breastfeeding. *Ther Drug Mon* 2005; 27: 728-31.
- Woolley C et al. Hormonal effects on the brain. *Epilepsia* 1998; 39: S2-8.
- Zunpac ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology* 2006; 66: S37-45.

## Problemi medici e anestesiolgici in pazienti con epilessia

I pazienti con epilessia hanno una morbilità generale per affezioni mediche o chirurgiche più alta della popolazione di riferimento di pari età e stato socioeconomico (Gaitatzis 2004, Mohanraj 2006). La gestione della terapia con FAE in corso di malattie sistemiche e chirurgiche non è standardizzata e appare necessaria una conoscenza adeguata delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di tutti i farmaci assunti in co-medicazione, allo scopo di minimizzare i rischi di interferenza (vedi appendice 5).

Considerazioni specifiche riguardano la suscettibilità individuale a reazioni idiosincrasiche, alcune delle quali potenzialmente letali, causate dai FAE. Anche se nessun farmaco è da considerare esente dal rischio di causare tali reazioni, l'entità del rischio è diversa da un farmaco all'altro e la loro occorrenza, o le conseguenze, possono essere evitate, o rese meno gravi, dalla conoscenza dei fattori di rischio specifici (Zaccara 2007). Per esempio, alcune reazioni cutanee pericolose o anche fatali (sindrome di Steven Johnson e necrolisi tossica epidermica) che possono essere causate dalla carbamazepina, sono significativamente più frequenti nei soggetti con *human leukocyte antigene*

(HLA) allele HLA-B\* 1502. Sono attualmente disponibili test genetici per l'individuazione di tale allele. La FDA consiglia di eseguire tale test prima di iniziare un trattamento con carbamazepina in pazienti che abbiano ascendenti provenienti dalle aree geografiche in cui è diffuso HLAB\* 1502, il 10-15% dei quali proviene dalla Cina, Thailandia, Malesia, Indonesia, Filippine e Taiwan (Ferrel 2008).

Il rischio di tossicità epatica indotta da valproato è aumentato nei pazienti che presentano alcuni disturbi metabolici come i difetti del ciclo dell'urea, le acidurie organiche, i deficit multipli di carbossilasi, le disfunzioni mitocondriali o della catena respiratoria, i difetti muscolari del citocromo aa3, i deficit della piruvato carbossilasi e del complesso piruvato deidrogenasi. Anche i pazienti affetti da altre malattie genetiche di cui l'epilessia è il sintomo principale, per esempio la malattia di Lafora, l'epilessia mioclonica con *ragged red fibres* (MERF) e altre forme di malattie mitocondriali, possono essere a rischio di epatotossicità indotta dal valproato.

Un altro importante problema nei pazienti con epilessia coinvolge le caratteristiche dell'anestesia da approntare quando, per una qualsiasi ragione, essi si debbano sottoporre a un intervento chirurgico. I testi d'anestesia (Dierdorf 1997) consultati concordano sul fatto che il controllo delle crisi dovrebbe essere ottenuto prima di sottoporre il paziente all'intervento e che i FAE devono essere assunti a dosi sicuramente efficaci tenendo come riferimento il *range* terapeutico. Tuttavia, il concetto di *range* terapeutico è molto criticato dagli esperti e non ci sono prove riguardo alla sua utilità nel predire una ricorrenza delle crisi. Una prassi più condivisa è, invece, quella di garantire, nei giorni precedenti l'intervento, la necessaria tranquillità, utilizzando farmaci come le benzodiazepine.

Ciò permetterebbe, tra l'altro, di evitare situazioni che possono aumentare il rischio di crisi epilettiche, come la privazione di sonno. Durante l'intervento chirurgico, potrebbe essere necessario un rimpiazzo dei liquidi con cristalloidi, colloidi, sangue e plasma. In conseguenza, i livelli ematici dei FAE potrebbero diminuire e potrebbe aumentare il rischio di crisi nel post operatorio. E' questo il motivo per cui nei pazienti con epilessia di più difficile controllo il risveglio andrebbe previsto in una terapia intensiva o subintensiva.

Riguardo al tipo migliore di anestesia da effettuare, non vi sono prove certe. Sono segnalati in letteratura casi aneddotici di vari anestetici che possono causare crisi epilettiche durante l'anestesia o nel post operatorio (Goroszeniuk 1986). In alcuni casi, è segnalata solo la comparsa di anomalie epilettiche all'EEG o di attività motorie *seizure-like* (Reuber 2000). Tuttavia, dall'analisi dei casi segnalati, non emerge un tipo di anestesia assolutamente controindicata in pazienti con epilessia. Nel post operatorio, la terapia antiepilettica dovrebbe essere ripresa al più presto secondo lo schema d'assunzione precedente l'intervento. Nei casi in cui ciò non sia possibile oppure la nutrizione enterale o la somministrazione di alcuni farmaci interferisca con l'assorbimento orale degli antiepilettici, è da ritenersi utile la somministrazione endovenosa di uno dei FAE disponibili per questa via.

## Bibliografia

Dierdorf SF. Anesthesia for patients with rare and coexisting diseases. In Clinical Anesthesia. Paul Barash (Ed) Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.

- Ferrell PB Jr et al. Carbamazepine, HLA-B\*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1543-46.
- Gaitatzis A et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004; 45: 1613-22.
- Goroszeniuk T et al. Generalized grand mal seizure after recovery from uncomplicated fentanyl-etomidate anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 979-81.
- Mohanraj R et al. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 481-87.
- Reuber M et al. Postoperative pseudostatus: not everything that shakes is epilepsy. *Anaesthesia* 2000; 55: 74-78.
- Zaccara G et al. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1223-44.

## Disturbi psichiatrici da epilessia e comorbilità

Molti studi, seppure con alcune riserve legate alla metodologia impiegata e forse ormai troppo remoti, danno una prevalenza dei disturbi psichiatrici superiore nei pazienti con epilessia che nella popolazione generale (Salava 1996, Bredhjaer 1998).

I disturbi depressivi sono ritenuti più frequenti in soggetti con epilessia e gli episodi di depressione maggiore, insieme alla loro terapia, rappresenterebbero, a loro volta, un fattore di rischio 6 volte maggiore per la comparsa di crisi epilettiche (Hesdorffer 2000). Rispetto alla popolazione generale, anche il rischio di suicidio è più alto nei pazienti con epilessia (in alcuni studi fino a 8 volte più alto per l'epilessia in generale e fino a 24 volte per l'epilessia del lobo temporale) (Pompili 2005).

Nel 2005, dopo aver ricevuto alcune segnalazioni di suicidio di pazienti che assumevano FAE, la FDA ha richiesto ai produttori di 11 farmaci di questa classe di riferire di ogni avvenuto o tentato suicidio osservato nei RCT condotti nel corso di molti anni riguardanti sia l'epilessia sia i disturbi psichiatrici o altri disturbi. Nel gennaio 2008, l'agenzia ha completato l'analisi e reso noto che i pazienti che avevano assunto FAE avevano presentato un rischio doppio (0,43%) di comportamento o ideazione suicidaria rispetto a quelli assegnati al placebo (0,22%).

Tale differenza era significativa (odds ratio 1,8; limiti di confidenza al 95% da 1,2 a 2,7) e, di conseguenza, è stato diffuso l'ammonimento di monitorare ogni paziente che assuma FAE, rispetto a variazioni nel comportamento indicative dell'insorgenza o del peggioramento di depressione e di pensieri o comportamenti suicidari (Avorn 2008). L'analisi della FDA è criticata per molte ragioni metodologiche, ma date le molteplici interazioni tra epilessia e depressione, è opportuno considerare attentamente l'ammonimento finale.

La relazione tra epilessia e psicosi è, invece, spesso citata, ma poco definita. Alcune osservazioni suggerirebbero che la frequenza delle psicosi simil-schizofreniche (caratterizzate dal decorso più benigno, dall'assenza di sintomi negativi e dalla presenza di deliri e allucinazioni precedute o concomitanti a un disturbo disforico) nei pazienti con epilessia sarebbe maggiore che nella popolazione generale, mentre alcuni studi epidemiologici confermerebbero l'esistenza di una relazione antagonista tra epilessia e schizofrenia vera e propria. Alcuni ricercatori hanno, poi, ricon-

siderato il fenomeno della psicosi che si accompagna alla normalizzazione forzata dell'EEG (Krishnamoorthy 1999).

L'idea di una personalità peculiare dell'epilettico, caratterizzata dallo stereotipo di vischiosità, perseverazione, bradipsichismo, disturbi del linguaggio, povertà dell'eloquio e reazioni esplosive è, attualmente, criticata: il comportamento dei pazienti con epilessia viene semplicemente definito, alcune volte, come non congruo o diverso, poiché nessuna specifica costellazione di sintomi sembra esserne caratteristica. Sembrano comunque prominenti le alterazioni delle emozioni e degli affetti (Devinsky 1999).

Anche i bambini e gli adolescenti con epilessia sembrano avere un tasso più alto di disturbi mentali, la cui entità resta, comunque, mal definita (Alldredge 1999). In uno studio condotto nell'isola di Wight (Ounsted 1969) era affetto da disturbi psichiatrici il 7% della popolazione generale il 12% dei bambini senza problemi al SNC, il 28% di pazienti con epilessie generalizzate idiopatiche e il 34% di pazienti con lesioni del sistema nervoso centrale. Non è ancora chiaro se tale predisposizione sia più marcata nei pazienti con lesioni temporali, anche se in uno studio longitudinale su 100 bambini con epilessia temporale solo il 15% (Rutter 1970) era libero da disturbi psichiatrici vari, soprattutto dell'attenzione (con iperattività, distraibilità) e, a seguire, dell'umore e d'ansia. Nella determinazione dei sintomi, oltre alle cause biologiche e farmacologiche, possono entrare in gioco fattori ambientali quali il rapporto all'interno della famiglia e l'educazione.

## Utilizzo di farmaci psicotropi in pazienti con epilessia

Molti farmaci psicotropi sono considerati capaci d'indurre crisi epilettiche; per questo motivo è importante utilizzare alcune precauzioni nel trattamento farmacologico dei disturbi psichici associati all'epilessia. I farmaci psicotropi andrebbero utilizzati a un dosaggio iniziale più basso e la dose andrebbe aumentata lentamente. Altre precauzioni consistono nel seguire il paziente regolarmente, nel non aumentare troppo velocemente la posologia, nell'utilizzare la dose minima efficace, nel prevedere le interazioni farmacologiche (alcuni farmaci psicotropi possono innalzare i livelli plasmatici dei FAE e, questi ultimi, possono ridurre i livelli plasmatici dei farmaci psicotropi) per evitare fenomeni di tossicità e nel ricorrere, quando necessario, alla determinazione dei livelli plasmatici dei FAE.

In genere, si ritiene che quasi tutti gli antidepressivi possano abbassare la soglia convulsivante, anche se gli inibitori selettivi del *re-uptake* di serotonina sembrano più sicuri dei triciclici (clomipramina). Bupropione e maprotilina sembrerebbero gli antidepressivi con maggiore attività proconvulsivante e, già poco utilizzati in generale, andrebbero evitati in questi pazienti.

Anche gli antipsicotici possono ridurre la soglia convulsivante. Alcune osservazioni suggeriscono che tra gli antipsicotici tipici alogiperidolo e flufenazina siano i meno epilettogeni, mentre clorpromazina sarebbe la più epilettogena. Tra gli antipsicotici atipici dovrebbe essere evitata, o somministrata con molta attenzione, clozapina.

Bisogna considerare che alcuni pazienti possono avere una particolare suscettibilità agli effetti epilettogeni dei farmaci psicotropi, per esempio pazienti anziani con insufficienza mentale o con una storia di trauma cranico, abuso di sostanze o alcol e pazienti che stiano riducendo il dosaggio di benzodiazepine o barbiturici (Kanner 1999, Barry 2008).

Una recente revisione Cochrane (Farooq 2008) ha evidenziato come un unico RCT riscontri l'uso di farmaci antipsicotici (olanzapina o aloperidolo) associato al miglioramento dei sintomi psicotici, ma di nessuna altra misura d'esito. La revisione conclude che la mancanza di studi controllati non consente di definire l'effetto degli antipsicotici sull'andamento delle crisi.

## Le crisi psicogene

La maggior parte dei centri di epilettologia riporta che il 10-30% di tutti i pazienti visitati per epilessia ha, in realtà, crisi psicogene o pseudocrisi. Talora, ma raramente, secondo alcuni autori, crisi epilettiche e psicogene possono coesistere nello stesso paziente. La diagnosi di crisi psicogena, d'altronde, può essere difficile e richiedere la registrazione durante l'EEG o la video-EEG della crisi. In alcuni casi può essere utile indurre la crisi psicogena con manovre suggestive (NICE 2004).

## Sviluppo cognitivo ed epilessia

Le disfunzioni cognitive e i disturbi della memoria costituiscono un problema diffuso e una fonte di disagio nei pazienti con epilessia (Corcoran 1992, Thompson 1992, Schoenfeld 1999, Giovagnoli 2000). Studi su popolazioni di bambini hanno mostrato percentuali di prevalenza di epilessia nel 6% di soggetti con ritardo mentale lieve (QI 50-70), nel 24% con ritardo grave (QI <50) e 50% con ritardo estremo (QI <20) (Gabel 2001). Bisogna considerare che vi sono molte eziologie nelle epilessie e, di conseguenza, una consistente variabilità del tipo di compromissione legata alle varie cause e ai danni cerebrali. I principali fattori di rischio di comorbilità in un paziente epilettico sono rappresentati dall'eziologia, dalla presenza delle crisi e da variabili a esse correlate, quali l'età di insorgenza, la frequenza, la gravità e la durata della sintomatologia (Hart 1990). La maggioranza dei deficit cognitivi si osserva in pazienti con crisi generalizzate, con insorgenza più precoce, con più lunga durata di malattia e con maggiori alterazioni dell'EEG. Queste alterazioni possono essere indipendenti dall'uso dei FAE, ma anche questi possono contribuire ai deficit riscontrati. In particolare, si ritiene che le terapie d'associazione, barbiturici e benzodiazepine possano influire negativamente su molte funzioni cognitive, mentre gli effetti su queste funzioni di monoterapie con carbamazepina, fenitoina e valproato sembrano più modesti. Alcuni nuovi FAE sono considerati più vantaggiosi in questo senso, ma non vi sono prove consistenti a riguardo.

Un altro importante aspetto dei rapporti tra disturbi cognitivi ed epilessia deriva dall'osservazione che il quoziente intellettivo di pazienti con epilessia del lobo temporale intrattabile di più lunga durata sembra essere più compromesso. Questo dato è coerente con l'ipotesi che l'epilessia temporale intrattabile si associ a un lento, ma progressivo, deterioramento cognitivo. Un fattore capace di contrastare questo fenomeno potrebbe essere la presenza di un livello d'istruzione più alto (Jokeit 1999). Tali osservazioni sono state considerate a favore della scelta di un precoce intervento chirurgico nell'epilessia temporale resistente (Kaplan 2002). I bambini con un'epilessia focale presentano soprattutto deficit cognitivi specifici, come nel caso dei pazienti con epilessie temporali, in cui è frequente un deficit della memoria (presente, però anche nelle epilessie extratemporali). Nel caso di epilessie focali dovute a malformazioni dello sviluppo corticale, l'estensione della lesione sembra rappresentare un fattore condizionante lo sviluppo cognitivo: i bambini con lesioni

multilobari presentano, infatti, un deficit globale maggiore di quelli in cui la lesione è estesa al solo lobo frontale o temporale.

E' stata suggerita l'esistenza di una finestra temporale di suscettibilità per il declino irreversibile del potenziale cognitivo (Freitag 2005). In questi pazienti, la chirurgia dell'epilessia, programmata precocemente rispetto all'esordio delle crisi, potrebbe ridurre il rischio di deficit cognitivo, riducendo le conseguenze negative delle crisi incontrollate e delle alte dosi di farmaci. I pazienti che hanno crisi che iniziano al di fuori della finestra di suscettibilità dovrebbero avere i migliori esiti psicosociali, mentre gli esiti cognitivi e psicosociali sarebbero associati ad una chirurgia programmata troppo tardi, fuori della finestra di suscettibilità.

## Sintesi e raccomandazioni

### Sintesi 1

La prevalenza dei disturbi psichiatrici è maggiore nei pazienti con epilessia che nella popolazione generale. In particolare, sono più frequenti nei soggetti con epilessia i disturbi depressivi; gli episodi di depressione maggiore, insieme alle terapie a essi correlate, sono un fattore di rischio per la comparsa di crisi epilettiche e, forse, di pensieri e comportamenti suicidari.

#### **Raccomandazione 95**

**E' indicato esaminare le caratteristiche psicologiche e indagare i disturbi dell'umore dei pazienti con epilessia. Anche la terapia antiepilettica deve essere attentamente monitorata, allo scopo di individuare variazioni del comportamento che indichino l'insorgenza o il peggioramento di pensieri o comportamenti suicidari.**

#### **Raccomandazione B, basata su prove di livello II**

#### **Raccomandazione 95**

**Nei disturbi di personalità, nei disturbi d'ansia e nel disagio in età evolutiva è indicata la psicoterapia e l'intervento sulla rete familiare e sociale. Negli altri disturbi psichici, queste tecniche possono affiancare la terapia farmacologica.**

#### **Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

### Sintesi 2

L'assunzione di molti farmaci psicotropi si può associare a crisi epilettiche ma, anche se vi sono probabilmente importanti differenze, non vi sono controindicazioni assolute all'utilizzo dei principali farmaci psicotropi in questi pazienti.

**Raccomandazione 96**

**Nei pazienti con epilessia in cui è necessaria la somministrazione di psicofarmaci:**

- scegliere i farmaci che hanno meno interferenze farmacocinetiche con i FAE;
- escludere i farmaci più frequentemente associati al rischio di crisi.

**Raccomandazione C, basata su prove di livello III**

**Sintesi 3**

La diagnosi di crisi psicogene può essere difficile e può richiedere, in taluni casi, la registrazione contemporanea dell'EEG o della video-EEG durante la crisi. Nei casi sospetti può essere consigliato ai familiari di riprendere il comportamento del paziente in un video o in sequenze fotografiche.

**Raccomandazione 97**

**Una volta esclusa la natura epilettica e definita la natura psicogena di una crisi, è indicata l'astensione da ricoveri, farmaci e visite non necessarie.**

**Raccomandazione C, basata su prove di livello IV**

**Bibliografia**

- Allredge BK. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology* 1999; 53: S68-75.
- Avorn J. Drug warnings that can cause fits-communicating risks in a data-poor environment. *N Engl J Med* 2008; 359: 991-94.
- Barry JJ et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav* 2008; 13: S1-29.
- Bredhjaer SR et al. Epilepsy and non-organic non-affective psychosis. National Epidemiological Study. *British Journ Psychiatry* 1998; 172: 235-38.
- Corcoran R et al. Memory failure in epilepsy: retrospective reports and prospective recordings. *Seizure* 1992; 1: 37-42.
- Devinsky E et al. Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy syndrome. *Neurology* 1999; 53: S13-25.
- Farooq S et al. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (4): CD006118.
- Freitag H et al. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46: 561-67.

- Gabel S et al. Psychiatric manifestations of epilepsy in children and adolescents. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3: 321-32.
- Giovagnoli AR et al. Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 295-300.
- Hart YM et al. National general practice study of epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990; 336: 1271-74.
- Hesdorffer DC et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246-49.
- Jokeit H et al. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 44-50.
- Kanner AM et al. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 1999; 53: S26-32.
- Kaplan PW. Behavioral manifestations of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy and Behavior* 2002; 3: 122-39.
- Krishnamoorthy ES et al. Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia* 1999; 40: S557-64.
- Krishnamoorthy ES. Psychiatric issues in epilepsy, current opinion. *Neurology* 2001; 14: 217-24.
- NICE, National Institute for Clinical Excellence. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 20 October 2004. [www.nice.org.uk/CG020NICEguideline](http://www.nice.org.uk/CG020NICEguideline).
- Ounsted C. Aggression and epilepsy rage in children with temporal lobe epilepsy. *J Psychosom Res* 1969: 237-42.
- Pompili M et al. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 305-10.
- Rutter M et al. A Neuropsychiatric Study in Childhood, *Clinics in Developmental Medicine* No 35/36 London: Spastic International Medical publications (Mac Keith Press), 1970.
- Salava M et al. Concurrent illnesses in adults with childhood-onset Epilepsy: a population-based 35 years follow-up study. *Epilepsia* 1996; 37: 1155-63.
- Schoenfeld J et al. Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 724-31.
- Striano P et al for EPICURE Consortium. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 557-62.
- Thompson P et al. Everyday memory failures in people with epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: S18-20.
- Zaccara G et al. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures. *Drug Saf* 1990; 5: 109-51.

## **Modelli d'assistenza, problematiche sociali, lavorative e medico legali**

Il pregiudizio e lo stereotipo negativo che hanno condotto a discriminare i pazienti con epilessia sono frutto della non conoscenza della malattia, tutt'oggi esistente, che affonda le proprie radici in secoli di storia (De Boer 2002).

Ancora oggi, nelle persone che soffrono di epilessia, pesano non solo la gravità delle crisi, ma anche la disinformazione sulla malattia. Alcuni studi dimostrano che esistono minori difficoltà psicosociali se si sviluppano strategie attive nell'affrontare la malattia e sottolineano come i problemi emotivi siano strettamente correlati alla qualità della vita, indipendentemente dal controllo delle crisi epilettiche (Oosterhuis 1999, Raty 2006).

Per migliorare le conoscenze e combattere i pregiudizi, sono state condotte importanti campagne di informazione. A questo proposito, la “Dichiarazione europea sull'epilessia” considera prioritarie le iniziative di divulgazione, a sostegno di interventi immediati, individuando l'audience di riferimento nei datori di lavoro, nel personale medico, nelle autorità pubbliche del settore socio-sanitario e nella società nel suo complesso (WHO 1998).

## Modelli di assistenza

Alcuni pazienti con epilessia hanno disabilità significative e complicazioni fisiche, neuropsicologiche e comportamentali. La conoscenza delle loro caratteristiche ed entità è necessaria per una programmazione sanitaria che alluchi le risorse nei vari settori (farmaceutico, diagnostico, riabilitativo, sociale, eccetera) considerando i costi-benefici degli interventi e che contribuisca a gestire gli obiettivi di appropriatezza terapeutica. I pazienti con epilessia non devono essere considerati sul piano sociale e sanitario “figli di un dio minore”.

Si stima che in Italia una proporzione compresa tra il 3,3 e il 6,2 per 1.000 della popolazione abbia un'epilessia attiva e che i costi, diretti e indiretti, calcolati come *purchasing power parity* (PPP) siano, per questa malattia, di 2,3 bilioni di euro, posizionando l'epilessia, tra le malattie neurologiche, subito dopo demenza, emicrania e ictus. Come per le altre malattie neurologiche, prevalgono i costi indiretti, ma per l'epilessia i costi di tipo medico sono anch'essi alti (495 milioni di euro) e, data l'elevata frequenza del disturbo, l'epilessia è la malattia neurologica con costi per abitante più alti (PPP 150 euro) (Pugliatti 2007 e 2008).

In uno studio condotto in Lombardia (Tetto 2002) è stato osservato che i costi dell'epilessia variavano notevolmente a seconda che si considerassero i pazienti di nuova diagnosi, i pazienti con risposte differenti ai farmaci e i candidati alla chirurgia. In genere, maggiori sono la gravità e la frequenza delle crisi, più alti sono i costi per paziente. Studi condotti in differenti contesti assistenziali (dipartimenti universitari, ospedali generali, servizi ambulatoriali) hanno anche mostrato che vi sono costi differenti secondo il tipo di struttura di riferimento (Guerrini 2001) e che quelli diretti sono significativamente più alti nei pazienti sotto i 18 anni che negli anziani (le ammissioni ospedaliere e i farmaci rappresentavano la maggiore fonte di spesa) (Beghi 2004). L'epilessia e la cefalea sono, dopo l'ictus, le cause più frequenti di ricovero ospedaliero neurologico in urgenza e, probabilmente, la causa più frequenti di consulenza neurologica nelle strutture di pronto soccorso (de Falco 2008). Data la cronicità dell'epilessia, anche la spesa per i servizi ambulatoriali è alta (circa il 47% dei costi della malattia).

In Italia, i servizi sanitari che si rivolgono ai pazienti con epilessia sono variamente strutturati e prevedono, in genere, la presenza di singoli medici esperti in questa malattia (neurologi dell'adulto o dell'età evolutiva che lavorano in ambulatori dedicati) oppure la cooperazione integrata tra i medici esperti con altri professionisti come gli psicologi, i tecnici di neurofisiopatologia, gli infermieri

professionali e altre figure sanitarie che operano in centri per la diagnosi e terapia delle epilessie in ospedali o sul territorio. Questo modello di *comprehensive care* esiste in molti paesi, seppure con differenze nell'organizzazione e nella logistica (Gummit 1997).

Esiste, poi, un altro modello di assistenza, basato su rete integrata di personale infermieristico, medico di medicina generale e servizi ospedalieri di secondo e terzo livello (Bradley 2001). Attualmente, non è possibile definire i reali benefici dei vari modelli d'assistenza o se vi siano differenze significative tra le cliniche per l'epilessia e le cliniche di neurologia generale (Bradley 2001 bis). E' tuttavia plausibile che la presenza di figure professionali specializzate, mediche e infermieristiche, contribuisca al miglioramento della qualità dei servizi.

Nei capitoli relativi alla diagnosi e al trattamento, il gruppo di lavoro di queste linee guida ha espresso l'opinione che i pazienti con crisi epilettiche ed epilessia debbano essere gestiti prevalentemente da neurologi, dell'adulto o dell'età evolutiva, esperti in questo tipo di patologie. Essi devono, cioè, aver conseguito durante la propria formazione un'esperienza specifica in questo settore e devono essere impegnati in un continuo aggiornamento professionale. Il gruppo di lavoro auspica, inoltre, l'organizzazione di una rete tra i vari centri per le epilessie che renda uniformemente disponibili le migliori prestazioni, a maggior ragione quando si tratta di prestazioni chirurgiche che richiedono la presenza di un *team* multicompetente di epilettologi (neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi, neuropatologi, neuropsicologi, eccetera) che collabori strettamente nella selezione dei candidati, nella scelta delle investigazioni pre-chirurgiche, nella definizione della strategia e del tipo d'intervento.

E' opinione del gruppo di lavoro che, nella realtà assistenziale italiana, la rete dei centri debba essere costituita a livello di singole regioni o di più regioni in relazione alle specifiche modalità organizzative esistenti e che gli organizzatori debbano impegnarsi per il conseguimento di obiettivi assistenziali comuni da sottoporre a verifica continua.

L'organizzazione dei centri dovrebbe, quindi, coinvolgere sempre in modo attivo gli specialisti non neurologi che possono essere chiamati di volta in volta a intervenire su specifiche esigenze del paziente (neurochirurghi, ginecologi e ostetrici, internisti, chirurghi, infermieri professionali, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta). I medici delle cure primarie rappresentano le figure centrali per il controllo di una malattia cronica con alta incidenza e gravità, quale è l'epilessia. Essi, infatti, hanno un ruolo insostituibile nella diagnosi e nella gestione dei rapporti tra il paziente e la struttura specialistica di riferimento.

## La scuola

L'epilessia in età prescolare e scolare può causare difficoltà d'integrazione e di condotta (Sillanpaa 1992, Lhato 2001): i genitori devono essere adeguatamente informati e formati, per evitare che ignoranza o paura del pregiudizio li induca a nascondere agli insegnanti l'epilessia del figlio. Anche gli insegnanti dovrebbero avere una conoscenza adeguata della malattia, per tutelare il percorso educativo; è necessario, poi, che il personale scolastico conosca anche i principi dell'assistenza in caso di crisi epilettica durante l'orario scolastico.

Parallelamente, è importante garantire anche ai bambini un'adeguata conoscenza sulla loro condizione di salute, promuovendo programmi educativi in merito.

Al fine di tutelare i minori che hanno bisogno di assistenza per poter frequentare le scuole o appositi centri di formazione, è prevista, previa domanda alla ASL, l'indennità di frequenza, di cui alla L. n. 289 dell'11 ottobre 1990.

Relativamente ai casi in cui venga riconosciuta una condizione di *handicap*, la legge 104/92, art.12 comma 1-4 stabilisce inoltre che:

- al bambino da 0 a 3 anni con handicap è garantito l'inserimento negli asili nido;
- è garantito il diritto all'educazione e all'istruzione della persona con handicap nelle sezioni di scuola materna, nelle classi comuni delle istituzioni scolastiche di ogni ordine e grado e nelle istituzioni universitarie;
- l'integrazione scolastica ha come obiettivo lo sviluppo delle potenzialità della persona con handicap nell'apprendimento, nella comunicazione, nelle relazioni e nella socializzazione;
- l'esercizio del diritto all'educazione e all'istruzione non può essere impedito da difficoltà di apprendimento né da altre difficoltà derivanti dalle disabilità connesse all'handicap.

Quando l'epilessia è grave o associata a importanti problemi assistenziali, l'amministrazione scolastica può prevedere l'intervento dell'insegnante di sostegno.

Tale misura rientra tra le disposizioni volte a garantire l'integrazione scolastica per le persone disabili, ed è espressamente prevista dall'art 13 comma 3 legge 104, secondo cui "nelle scuole di ogni ordine e grado, fermo restando, ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 24 luglio 1977, n. 616, e successive modificazioni, l'obbligo per gli enti locali di fornire l'assistenza per l'autonomia e la comunicazione personale degli alunni con handicap fisici o sensoriali, sono garantite attività di sostegno mediante l'assegnazione di docenti specializzati".

All'obbligo dell'integrazione scolastica sono soggette anche le scuole private, paritarie o parificate, ai sensi della legge n. 62/2000, come espressamente previsto nell'art.1, comma 3, comma 4 lettera 'e' e comma 14.

La nota n. 645 dell'11/04/2002, che richiama le CC.MM. n. 291/92 e n. 623/96, regola, inoltre, la partecipazione alle gite scolastiche di alunni disabili. La circolare ministeriale n. 291/92 all'art. 8, comma 2, a tal proposito specifica che: "si demanda alla ponderata valutazione dei competenti organi collegiali di provvedere, in via prioritaria, alla designazione di un qualificato accompagnatore, nonché di predisporre ogni altra misura di sostegno commisurata alla gravità della situazione".

Il Ministero dell'istruzione, università e ricerca (MIUR), di concerto con il Ministero della salute, tramite il DM 25 novembre 2005, ha emanato gli elementi normativi per l'assistenza degli studenti che necessitano di somministrazione di farmaci in orario scolastico. Agli articoli 2 e 4 è prevista che essa segua alla formale richiesta di chi esercita la patria potestà e che sia supportata da certificazione medica attestante lo stato di malattia con la specifica prescrizione dei farmaci (conservazione, modalità, tempi, posologia). La norma, altresì, autorizza i dirigenti scolastici alla somministrazione, previa specifica autorizzazione della competente ASL, e assolve i docenti dalle connesse responsabilità. Quando l'epilessia si associa a situazione di handicap, è previsto l'intervento del gruppo operativo interprofessionale, CM n. 258/83, cui partecipano il direttore didattico o il preside, specialisti della ASL, operatori educativo-assistenziali e tecnici dell'ente locale. Il gruppo si riunisce almeno tre volte l'anno; alla stesura e alla verifica del profilo dinamico funzionale, nonché del progetto educativo personalizzato, è prevista la partecipazione della famiglia (art. 6 DPR 24 febbraio 1994).

Per ogni circolo o istituto scolastico è costituito il gruppo di lavoro, di cui all'art. 15, punto 2, L. n. 104/92, che ha il compito di stimolare e coordinare i progetti e le azioni positive messe in atto da ogni unità scolastica per favorire l'integrazione. Del gruppo fanno parte il direttore didattico o il preside, un rappresentante dell'ASL, uno dell'ente locale, un docente, uno studente (scuole medie di secondo grado), uno dei genitori di studenti con handicap o un rappresentante di associazione da loro indicato e un rappresentante dei genitori eletto nel consiglio di circolo.

## Il lavoro

I dati sull'occupazione sottolineano come, per i soggetti affetti da epilessia, vi possano essere difficoltà sia nel reperimento sia nel mantenimento di un lavoro (Elwes 1991). La commissione per l'occupazione dell'IBE (International Bureau for Epilepsy) auspicava, già nel 1989, una politica non discriminante per l'assunzione di persone con epilessia.

In Italia, per l'inserimento socio-lavorativo delle persone con epilessia non controllata dalla terapia, è previsto il collocamento obbligatorio di cui alla L. n. 68/99 ("Norme per il diritto al lavoro dei disabili"): possono avvalersene i cittadini riconosciuti invalidi civili con riduzione della capacità lavorativa superiore al 45% (DL n. 509/88, Art. 7). Le chiamate per i posti di lavoro disponibili possono essere fatte mediante una graduatoria delle liste provinciali, sulla base di quote stabilite dalla legge per le aziende (in funzione del numero di dipendenti, con quote diverse per aziende pubbliche o private) o su apposite convenzioni tra le aziende e la Provincia competente per territorio.

In tema d'invalidità civile, si ricorda che il DM 5 febbraio 1992, con cui è stata istituita la tabella indicativa delle percentuali di invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti, individua, in relazione alle diverse forme di epilessia e alla frequenza delle manifestazioni cliniche, le seguenti percentuali d'invalidità:

- epilessia generalizzata con crisi annuali in trattamento: 20% fisso;
- epilessia generalizzata con crisi mensili in trattamento: 46% fisso;
- epilessia generalizzata con crisi plurisettimanali/quotidiane in trattamento: 100% fisso;
- epilessia localizzata con crisi in trattamento: 10% fisso;
- epilessia localizzata con crisi mensili in trattamento: 41% fisso;
- epilessia localizzata con crisi plurisettimanale/quotidiane in trattamento: dal 91% al 100%.

Se l'epilessia consegue a un infortunio sul lavoro tutelato dall'INAIL, oltre alle connesse provvidenze diagnostico-terapeutiche erogate direttamente dall'Istituto, in base alla DM 12 luglio 2000 è previsto il ristoro economico delle menomazioni conseguenti alla lesione dell'integrità psicofisica del lavoratore, valutate in base alla specifica tabella del danno biologico permanente. L'indennizzo delle menomazioni di grado pari e superiore al 6% e inferiore al 16% è erogato in capitale, mentre dal 16% è prevista una rendita, su cui incidono coefficienti predeterminati in relazione alla categoria di attività lavorativa di appartenenza.

Le voci tabellari di cui al DM 12 luglio 2000 relative all'epilessia prevedono 4 classi che tengono conto della frequenza e della tipologia delle crisi, oltre che di eventuali fattori di aggravamento che incidono sul quadro patologico:

- n. 176, epilessia post traumatica con sporadiche crisi, a seconda del tipo di crisi (semplici, complesse, generalizzate): fino al 10%;

- n. 177, epilessia post traumatica trattata farmacologicamente, a seconda della frequenza delle crisi (da mensili a settimanali) e del tipo di crisi (semplici, complesse, generalizzate): fino al 30%;
- n. 178, epilessia post traumatica non controllata farmacologicamente con crisi settimanali, anche plurime, alterazioni di natura psichiatrica, ideomotorie e comportamentali, svolgimento di attività protette, a seconda del tipo di crisi (semplici, complesse, generalizzate): fino al 60%;
- n. 179, epilessia post traumatica con grave compromissione psicofisica, scadimento della perdita dell'autonomia personale di grado superiore al precedente, a seconda del tipo di crisi (semplici, complesse, generalizzate): > al 60%.

Il medico competente, di cui alla L. n. 626/94, è tenuto a tenere in debito conto il lavoratore affetto da epilessia, al fine di una sua corretta collocazione occupazionale, non pregiudizievole sia a lui sia ai compagni di lavoro.

Quando la forma morbosa non dipende da un infortunio sul lavoro, cioè non è a tutela INAIL e colpisce in forma grave, per esempio associata a quadri neurologici più complessi, un soggetto in età lavorativa e occupato, questi, a seconda dell'entità del quadro clinico sintomatologico, può richiedere all'INPS l'assegno ordinario di invalidità o la pensione ordinaria di inabilità, di cui agli art. 1 e 2 L. n. 222/1984.

Nei casi in cui la patologia si associ ad una condizione di handicap, la situazione di handicap deve essere, oltre a quella dell'invalidità civile, specificatamente certificata sulla base della L. n. 104/92. Tale certificazione permette l'accesso a una serie di agevolazioni, quali indennità di accompagnamento o al pensionamento e, se certificata la connotazione di gravità – comma 3 art. 3 L. n. 104/92 – diverse agevolazioni sul lavoro sia per il lavoratore con invalidità sia al parente che lo assiste, anche in relazione alla fiscalità e mobilità/trasporto.

## Il servizio militare

Con l'entrata in vigore della nuova legge sul servizio militare volontario, bisogna fare riferimento al DM 5 dicembre 2005 “Direttive tecniche riguardanti l'accertamento di imperfezioni e infermità che sono causa di non idoneità al servizio militare”, ove “tutte le sindromi epilettiche, anche se pregresse” (art. 15 comma d) sono da considerare causa ostativa a qualsiasi tipo di servizio militare incondizionato”.

Fanno eccezione “l'episodio convulsivo unico verificatosi in epoca precedente gli ultimi cinque anni” e “le pregresse convulsioni febbrili semplici verificatesi nei primi cinque anni di età senza anomalie elettroencefalografiche specifiche” (Ministero della difesa, Direttiva 19 aprile 2000 “Delineazione del profilo sanitario dei soggetti giudicati idonei al servizio militare”), che consentono la classificazione della patologia nella fascia B relativa a quei disturbi che, se pur ritenuti significativi, non escludono l'idoneità al servizio militare.

## La patente di guida

Ottenere la patente di guida, spesso necessaria data la frequente carenza di trasporto pubblico, è uno tra i principali interessi delle persone con epilessia (Bacon 2007).

E' noto che la malattia può interferire con la capacità di guida ed è associata a un maggior rischio

di incidenti stradali, anche se tale rischio è stato assai sovrastimato nel passato (Berg 2000, Van Den Brock 2004). E' da ritenersi, infatti, che solo un'epilessia attiva può costituire una situazione di rischio aumentato, mentre i guidatori con epilessia che assumano regolarmente i farmaci (e si attengano alle normative) non rappresentino un pericolo (Elliott 2008).

Negli ultimi anni, in tema di epilessia e patente di guida sono state elaborate normative più in linea con tali dati, se pur con differenze notevoli fra i vari stati, a partire dai criteri di idoneità alla guida. Con il decreto del Ministero delle infrastrutture e dei trasporti del 30/11/2010 (GU n. 301 del 27/12/2010) ed il DL n.59 del 18/4/2011, all. 3 (GU n.99 del 30/4/2011), l'Italia ha recepito, con qualche modifica, le nuove Direttive europee 112/2009 e 113/2009, che disciplinano i requisiti per l'idoneità alla guida per le persone con epilessia.

La norma, che mantiene la suddivisione dei conducenti nel gruppo 1 (veicoli categoria AM, A, A1, A2, B1, B, e BE) e gruppo 2 (veicoli categoria C, CE, C1, C1E, D, DE, D1 e D1E, nonché i titolari di certificato di abilitazione professionale di tipo KA e KB), apporta importanti novità, effettuando innanzitutto una distinzione tra "epilessia", termine da riferire al manifestarsi di due o più crisi epilettiche non provocate a distanza di meno di cinque anni l'una dall'altra e "crisi epilettica provocata", correlata a una causa identificabile e potenzialmente evitabile.

Affermando che "i soggetti affetti da epilessia non soddisfano i criteri per una patente di guida senza restrizioni", il legislatore prosegue specificando che "vi è obbligo di segnalazione, ai fini delle limitazioni al rilascio o della revisione di validità della patente di guida, all'ufficio della Motorizzazione civile dei soggetti affetti da epilessia da parte di enti o amministrazioni che, per motivi istituzionali di ordine amministrativo previdenziale, assistenziale o assicurativo abbiano accertato l'esistenza di tale condizione (per esenzione dalla spesa sanitaria, riconoscimento di invalidità civile, accertamenti dei servizi medico legali, eccetera)". Tale disposizione, di per sé discutibile, giacché l'obbligo di segnalazione, differentemente dalle raccomandazioni europee, non ricade sul soggetto affetto da epilessia, appare inoltre poco chiara, in quanto, come evidenziato dalla stessa AICE, risulta confusa in relazione agli attori, ai momenti di certificazione e di riscontro istituzionale della disabilità, al percorso di formulazione e responsabilità della notifica, traducendosi, di fatto, in una applicazione non omogenea e controversa ([assaice@iperbole.bologna.it](mailto:assaice@iperbole.bologna.it)).

Altra fondamentale novità è l'introduzione della "guarigione clinica", riconosciuta alle persone che non abbiano presentato crisi epilettiche da almeno 10 anni in assenza di trattamento farmacologico, le quali non sono quindi più soggette a restrizioni o limitazioni. Per i soggetti liberi da crisi da almeno 5 anni, ma che risultino tuttora in trattamento, sono invece previsti controlli periodici a discrezione della Commissione medica locale (l'organismo preposto a rilasciare il nulla osta sanitario (L. n. 111 del 18.3.1988 - DM 286/1991, istituito presso l'ASL) che stabilirà la durata del periodo di idoneità, dopo aver acquisito la certificazione emessa dallo specialista in neurologia o disciplina equipollente.

Per il gruppo 1 è stato ridotto il periodo di interdizione alla guida che, per i soggetti con epilessia, passa da due anni a un anno dalla data dell'ultima crisi; è invece pari a sei mesi in caso di prima o unica crisi epilettica non provocata. La sospensione è di tre mesi in caso di crisi che si manifestino nel periodo in cui il trattamento medico è stato modificato o sospeso per decisione del medico, se il trattamento efficace precedentemente applicato viene nuovamente ripreso. Non sono al contrario previste restrizioni per crisi esclusivamente durante il sonno, così come per crisi senza ef-

fetti sullo stato di coscienza o sulla capacità di azione; può inoltre essere dichiarato idoneo, subordinatamente a un parere neurologico, il candidato che abbia avuto una crisi epilettica provocata a causa di un fattore scatenante identificabile, con scarsa probabilità che si ripeta al volante. Per il gruppo 2, l'idoneità, precedentemente non concessa, è stata ammessa in caso di periodo libero da crisi della durata di dieci anni, in assenza di terapia farmacologica, di patologia cerebrale all'esame neurologico e di attività epilettiforme all'EEG. Fa eccezione la crisi epilettica provocata: in tal caso, ove sia presente un fattore scatenante identificabile, con scarsa probabilità che si ripeta al volante, il candidato può essere dichiarato idoneo alla guida per veicoli per uso privato e non per trasporto terzi e subordinatamente a un parere neurologico.

## Il porto d'armi

I requisiti psicofisici minimi per il rilascio e il rinnovo dell'autorizzazione al porto di fucile per uso di caccia sono riportati all'art. 1 del DM 28 aprile 1998 (GU n. 143 del 22 giugno 1998), ove al comma 4 si indica "l'assenza di alterazioni neurologiche che possano interferire con lo stato di vigilanza o che abbiano ripercussioni invalidanti di carattere motorio, statico e/o dinamico".

I requisiti psicofisici minimi per il rilascio e il rinnovo dell'autorizzazione al porto d'armi per uso difesa personale sono previsti all'art. 2 comma 4 del citato decreto: "assenza di alterazioni neurologiche che possano interferire con lo stato di vigilanza e che abbiano ripercussioni invalidanti di carattere motorio, statico e dinamico". Non possono essere dichiarati idonei i soggetti che hanno sofferto negli ultimi 2 anni di crisi comiziali.

L'art. 3 del DM del 28 aprile 1998 stabilisce che l'accertamento dei requisiti psicofisici sia effettuato dagli uffici medico-legali o dai distretti sanitari delle unità sanitarie locali o dalle strutture sanitarie militari e della polizia di stato. Il richiedente è tenuto a presentare un certificato anamnestico di data non anteriore a 3 mesi, dovendosi sottoporre a tutti gli ulteriori specifici accertamenti ritenuti necessari e da effettuarsi in strutture sanitarie pubbliche.

## Le attività sportive

Per lungo tempo le persone con epilessia sono state scoraggiate a praticare attività fisica e sportiva, nella convinzione che essa scatenasse, o aumentasse, la frequenza delle crisi. In realtà, ci sono molte prove che il rischio di danno grave in corso di svolgimento di attività sportive è basso. E' opportuno, comunque, che il medico valuti attentamente la situazione in relazione alle molte variabili, non ultime la rilevanza che riveste per il paziente la stessa attività sportiva e la valutazione del reale rischio di produrre un danno a sé o agli altri.

Relativamente all'attività sportiva agonistica, non esistono in Italia precise disposizioni di legge e le commissioni medico-sportive tendono, generalmente, ad adottare criteri molto restrittivi.

Dal punto di vista legislativo, esistono alcune norme per la tutela sanitaria dell'attività sportiva agonistica (DM 18/02/1982, GU del 05/03/1982) che contemplano:

- "ai fini della tutela della salute, coloro che praticano attività sportiva agonistica devono sottoporsi previamente e periodicamente al controllo dell'idoneità specifica allo sport, che intendono svolgere o svolgono" (art. 1);

- “ai fini del riconoscimento dell’idoneità specifica ai singoli sport, i soggetti interessati devono sottoporsi agli accertamenti sanitari previsti, in rapporto allo sport praticato, con la periodicità indicata nelle tabelle” (art. 3).

Il certificato è rilasciato da medici specialisti in medicina dello sport presso strutture pubbliche o centri e studi autorizzati.

L’effettuazione di un EEG alla prima visita e un esame neurologico vengono richiesti per la pratica dei seguenti sport: automobilismo, bob, motociclismo (velocità), motonautica, slittino, sci alpino (discesa libera), sci, combinata-salto speciale, pugilato e tuffi.

Lo stesso decreto, all’art. 2, precisa che: “la qualificazione agonistica a chi svolge attività sportiva è demandata alle federazioni sportive nazionali o agli enti sportivi riconosciuti”.

A livello delle federazioni, salvo eccezioni, non esistono, attualmente, norme precise che regolamentino la dichiarazione di idoneità per soggetti con epilessia; pertanto nella prassi, per quanto riguarda le attività agonistiche, nella maggior parte dei casi, viene negato il giudizio di idoneità.

Il recente decreto ministeriale “Disciplina della certificazione dell’attività sportiva non agonistica e amatoriale e linee guida sulla dotazione e l’utilizzo di defibrillatori semiautomatici e di eventuali altri salvavita” firmato il 26 aprile 2013, prevede per i soggetti non tesserati alle federazioni sportive nazionali, alle discipline associate, agli enti di promozione sportiva riconosciuti dal CONI (Comitato Olimpico Nazionale Italiano) che praticano attività amatoriale (ovvero non regolamentata da organismi sportivi e non occasionale) l’obbligo di sottoporsi a controlli medici e accertamenti, differenziati in relazione all’età e all’eventuale presenza di patologie e fattori di rischio.

Inoltre, per gli alunni che svolgono attività fisico-sportive organizzate dalle scuole nell’ambito delle attività parascolastiche, i partecipanti ai giochi sportivi studenteschi nelle fasi precedenti a quella nazionale e le persone che svolgono attività organizzate dal CONI o da società affiliate alle federazioni o agli enti di promozione sportiva che non siano considerati atleti agonisti (attività sportiva non agonistica) devono sottoporsi a un controllo medico annuale effettuato da un medico di medicina generale, un pediatra di libera scelta o un medico dello sport. La visita dovrà prevedere la misurazione della pressione arteriosa e un elettrocardiogramma a riposo. Accertamenti supplementari sono inoltre previsti per chi partecipa ad attività ad elevato impegno cardiovascolare, come manifestazioni podistiche oltre i 20 km o le gran fondo di ciclismo, nuoto o sci.

Non sono, comunque, previste limitazioni specifiche per i soggetti con epilessia; pertanto, le attività ludiche e sportive non agonistiche possono essere liberamente praticate, pur esistendo limitazioni per gli sport che possono mettere a rischio l’incolumità del soggetto nell’evenienza di una crisi epilettica con perdita di coscienza o disturbi del movimento (per esempio alpinismo, paracadutismo, nuoto solitario, sport subacquei, ciclismo) Non esistono limitazioni per l’attività sportiva nei minori, anche se alcune attività, nuoto e sci per esempio, devono essere praticati sotto la diretta sorveglianza di un adulto addestrato.

## La disabilità

In caso di epilessia post traumatica derivante da eventi connessi alla circolazione dei veicoli a motore e dei natanti, quindi in ambito di responsabilità civile, la valutazione del danno permanente si fonda sul concetto di danno biologico. Il DL n. 209 del 7 settembre 2005, all’art. 138, prevede una tabella delle menomazioni ove l’epilessia è stata valutata percentualmente:

- epilessia in trattamento farmacologico, senza crisi, in età non evolutiva, a seconda dell'età e dell'entità delle alterazioni elettroencefalografiche: dal 7% al 10%;
- epilessia controllata farmacologicamente, con crisi sporadiche documentate, senza significativa incidenza sulle ordinarie attività, ma con necessità di astenersi da attività potenzialmente pericolose per sé o per gli altri: dall'11% al 20%;
- epilessia in trattamento farmacologico, ma con crisi da mensili a settimanali, a seconda del tipo di crisi (semplici, complesse o generalizzate) e a seconda del tipo di interferenza sulle attività quotidiane: dal 21% al 40%;
- epilessia in trattamento farmacologico, ma con crisi plurime settimanali, alterazioni di tipo psichiatrico, rallentamento ideomotorio, disturbi comportamentali, notevole compromissione delle attività quotidiane, fino alla stato di male epilettico: > al 41%.

Quando l'epilessia si associa a gravi deficit cognitivi o neuromotori la persona può ricorrere alle provvidenze istituite dalla legge sull'handicap, la L. n. 104/92, ove sono definiti i criteri guida per l'assistenza, l'integrazione sociale, i diritti della persona con handicap e i relativi benefici normativi.

Per promuovere nel modo più opportuno la presa in carico e i relativi interventi abilitativi e riabilitativi, la Regione Toscana ha previsto la presenza in ogni ASL di un Gruppo operativo interdisciplinare funzionale (GOIF) dove sono presenti le competenze specialistiche di diverse aree disciplinari, dalla neurologia alla riabilitazione funzionale, all'assistenza sociale, alla medicina e pediatria delle cure primarie, con lo scopo di elaborare e programmare nelle diverse zone l'impostazione degli interventi.

Il GOIF si articola a livello distrettuale, locale e comunale, nei diversi Gruppi operativi multiprofessionali (GOM) che attivano lo specifico progetto abilitativo e riabilitativo globale (PARG) per ogni singolo caso, curando nell'evoluzione la verifica.

L'epilessia rientra nelle categorie delle patologie previste per ottenere l'esenzione dai *ticket* sanitari (DM n. 329 del 28 maggio 1999), relativi all'assistenza farmaceutica per i FAE, al controllo dei farmaci stessi, alle visite specialistiche, agli esami ematochimici di routine, nonché all'EEG di base e agli esami neuroradiologici.

## Le associazioni

In Italia, è presente una società scientifica, la LICE (Lega italiana contro l'epilessia, [www.lice.it](http://www.lice.it)) composta prevalentemente da medici, il cui obiettivo statutario è quello di contribuire alla cura e all'assistenza dei pazienti con epilessia, nonché al loro inserimento nella società, promuovendo e attuando ogni utile iniziativa per il conseguimento di tali finalità. La LICE opera in collaborazione con l'ILAE (International League Against Epilepsy, [www.ilae.org](http://www.ilae.org)) la maggiore organizzazione mondiale di medici e altri professionisti che ha come scopo la qualità dell'assistenza dei pazienti con epilessia.

Sono attive, inoltre, associazioni dei pazienti, di cui la maggiore è l'AICE (Associazione italiana contro l'epilessia, [www.aice-epilessia.it](http://www.aice-epilessia.it)), che hanno lo scopo di promuovere e favorire l'integrazione socio-lavorativa, l'assistenza e la cura delle persone con epilessia. L'AICE e la LICE collaborano anche con l'IBE (International Bureau of Epilepsy, [www.ibe-epilpsy.org](http://www.ibe-epilpsy.org)), organizzazione laica mondiale interessata agli aspetti medici e non medici dell'epilessia.

## Bibliografia

- Bacon D et al. American Academy of Neurology position statement on physician reporting of medical conditions that may affect driving competence. *Neurology* 2007; 10; 68: 1174-77.
- Beghi E et al. EPICOS Group. Direct cost of medical management of epilepsy among adults in Italy: a prospective cost-of-illness study (EPICOS). *Epilepsia* 2004; 45: 171-78.
- Berg AT et al. Driving in adults with refractory localization-related epilepsy: Multi-Center Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* 2000; 54: 625-30.
- Bradley P et al. Epilepsy clinics versus general neurology or medical clinics. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD001910.
- Bradley P et al. Specialist epilepsy nurses for treating epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001907.
- De Boer HM. "Out of the shadows": a global campaign against epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: S7-8.
- Classen S et al. Evidence-based review on epilepsy and driving. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 103-12.
- de Falco FA et al. The neurologist in the emergency department. An Italian nationwide epidemiological survey. *Neurol Sci* 2008; 29: 67-75.
- Elliott JO et al. Perceived risk, resources, and perceptions concerning driving and epilepsy: a patient perspective. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 381-86.
- Elwes RDC et al. Epilepsy and employment: a community -based survey in a area of high unemployment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 200-03.
- Guerrini R et al. Epilepsy Collaborative Study Group. The costs of childhood epilepsy in Italy: comparative findings from three health care settings. *Epilepsia* 2001; 42: 641-46.
- Gumnit RJ. Comprehensive Epilepsy Programs-United States. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*, Engel J (Eds). Lippincott Raven; Philadelphia: 1997; 2865-67.
- Lhatoo SD et al. The epidemiology of epilepsy and learning disability. *Epilepsia* 2001; 42: S6-9.
- Oosterhuis A. Coping with epilepsy: the effect of coping styles on self-perceived seizure severity and psychological complaints. *Seizure* 1999, 8: 93-96.
- Pugliatti M et al. Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia* 2007; 48: 2224-33.
- Pugliatti M et al. Cost of disorders of the brain in Italy. *Neurol Sci* 2008; 29: 99-107.
- Raty L et al. Emotions in relation to healthcare encounters affecting self-esteem. *J Neurosci Nurs* 2006; 38: 42-50.
- Sillanpaa M. Epilepsy in children: prevalence, disability and handicap. *Epilepsia* 1992; 33: 441-49.
- Tetto A et al. Osservatorio regionale per l'epilessia (OREp) The costs of epilepsy in Italy: a prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity. *Epilepsy Res* 2002; 48: 207-16.
- The Employment Commission of the International Bureau for Epilepsy. Employing people with epilepsy: principles for good practice. *Epilepsia* 1989; 30: 411-12.
- Van Den Broek M et al for RESt-1 Group. Accidents in patients with epilepsy: types, circumstances, and complications: a European cohort study. *Epilepsia* 2004; 45: 667-72.
- WHO, ILAE, IBE European Declaration on Epilepsy. Heidelberg, 25 October 1998  
[http://www.who.int/mental\\_health/resources/epilepsy/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/resources/epilepsy/en/index.html)

# Appendici

# Appendice 1: definizione delle crisi epilettiche

## Crisi autolimitate

### Crisi generalizzate

**Tonico-cloniche** (comprendono le varianti che iniziano con una fase clonica o mioclonica): improvvise e brusche contrazioni muscolari che determinano la caduta. Durante la contrazione tonica la respirazione si interrompe. Vi può essere morso della lingua e incontinenza. Seguono movimenti clonici. Perdita di coscienza che dura tutto questo periodo (in genere circa un minuto) cui segue una fase di confusione e sopore.

**Cloniche** (con o senza componente tonica): convulsioni generalizzate in cui può mancare la componente tonica. Sono caratterizzate da scatti clonici ripetitivi. La fase postictale è solitamente breve. Alcune crisi possono iniziare con una fase clonica e passare poi a una fase tonica.

**Assenze tipiche:** brevi turbe di coscienza a inizio e fine improvvisa che durano in media 10-12 secondi. Si possono associare perdita della mimica facciale, automatismi, componenti toniche o atoniche, mioclonie e disturbi autonomici. Si riscontrano nelle epilessie con assenze del bambino e in altre epilessie generalizzate idiopatiche.

**Assenze atipiche:** sono caratterizzate da offuscamento, più che da perdita, di coscienza, con inizio e fine gradualmente. Spesso si manifestano perdita del tono posturale del tronco o della testa (o, al contrario, i muscoli della testa e del tronco s'irrigidiscono), mioclono delle palpebre e periorale, scosse della testa o degli arti e movimenti ritmici della testa. Si riscontrano nella sindrome di Lennox-Gastaut, nell'epilessia con crisi mioclono-astatiche e in altre epilessie generalizzate sintomatiche.

**Assenze miocloniche:** la turba di coscienza è più o meno accentuata e si associa a scatti mioclonici ritmici, prevalentemente delle spalle, delle braccia e delle gambe con una contrazione tonica concomitante. Gli scatti e le contrazioni toniche possono essere asimmetriche o unilaterali e la deviazione della testa e del corpo da un lato può essere costante in alcuni pazienti. Sono caratteristiche della sindrome delle assenze miocloniche.

**Assenze toniche:** vi è sensibile aumento della contrazione muscolare che dura da pochi secondi a minuti. Vi può essere una deviazione degli occhi e della testa verso un lato cui può seguire una rotazione di tutto il corpo. Il coinvolgimento dei muscoli del torace determina arresto della respirazione.

**Spasmi:** improvvisa flessione, estensione o flesso-estensione che interessa, principalmente, i muscoli prossimali e del tronco. Vi possono essere forme limitate con smorfie facciali o movimenti della testa. Quasi costantemente si verificano in serie che durano vari minuti, spesso al risveglio.

**Mioclonie:** contrazioni involontarie brevi e improvvise, singole o multiple, di gruppi muscolari con varia topografia (assiale, prossimale, distali). Possono causare caduta improvvisa o, più spesso, semplici scosse muscolari.

**Mioclonie palpebrali** (con o senza assenze): scosse palpebrali spesso associate a scatto degli occhi verso l'alto e retroulsione della testa (senza assenze). Questo *pattern* può essere associato a una turba di coscienza (con assenze). I pazienti hanno fotosensibilità.

**Mioclono negativo:** interruzione di un'attività muscolare tonica per <500 ms senza prove di una precedente mioclonia. Può causare improvviso cedimento posturale dei segmenti interessati.

**Atonie:** improvvisa perdita o diminuzione del tono posturale non preceduta da eventi tonici o mioclonici apparenti, che dura circa 1-2 secondi e che può coinvolgere la testa, il tronco, la mandibola o la muscolatura degli arti. Se vi è perdita di coscienza questa è estremamente breve. La brusca caduta, conosciuta come *drop attack*, determina spesso ferite traumatiche soprattutto al volto. Vi possono essere attacchi minori limitati alla testa o cadute sulle ginocchia.

**Crisi riflesse** nelle sindromi epilettiche generalizzate, sono evocate da uno specifico stimolo afferente o da un'attività:

- visivi (lampi di luce di particolare colore e *pattern*, altri);
- pensiero;
- musica;
- assunzione di cibo;
- movimento;
- stimoli somatosensoriali;
- stimoli propriocettivi;
- lettura;
- contatto con acqua calda;
- spavento (*startle*).

Le crisi tipiche di questi pazienti, in ordine di frequenza, sono: miocloniche, assenze, tonico-cloniche.

## Crisi focali

**Sensoriali** con sintomi elementari (per esempio crisi parietali e occipitali) e con sintomi esperenziali (per esempio crisi della giunzione temporo-occipitale): sono caratterizzate da sintomi soggettivi (aure) di breve durata, ma che possono durare alcuni minuti. Possono essere isolate da altri segni ictali e, se così, durare più a lungo. Aure tipiche del lobo parietale comprendono sensazioni tat-

tili, di scossa elettrica confinate o che diffondono secondo una modalità jacksoniana. Le crisi occipitali comprendono sia fenomeni negativi (scotomi, emianopsia, amaurosi) sia, più comunemente, positivi (lampi, fosfeni). Aure uditive, olfattive, gustative sono spesso descritte in pazienti con epilessia del lobo temporale. Allucinazioni più elaborate o associate a distorsioni complesse della percezione, sintomi affettivi e mnesici, incluse sensazioni di depersonalizzazione, *déjà vu* o *jamaïs vu*, caratterizzano le aure esperenziali.

**Motorie** con segni motori elementari clonici, crisi motorie asimmetriche (per esempio crisi motorie supplementari), automatismi tipici (per esempio crisi della parte mesiale del lobo temporale), automatismi ipercinetici, mioclono focale negativo e manifestazioni motorie inibitorie: coinvolgono la muscolatura in ogni forma. Le crisi della corteccia motoria (con o senza marcia jacksoniana) originano dall'area rolandica controlaterale e i segmenti distali sono più spesso interessati dei prossimali. Le crisi delle aree supplementari motorie consistono in improvvise e brusche variazioni posturali, bilaterali e asimmetriche spesso associate a contraversione degli occhi e della testa e arresto del linguaggio. Gli automatismi oroalimentari e gestuali si osservano comunemente quando vi è una turba di coscienza e sono tipici delle crisi del lobo temporale, ma anche delle crisi che originano da altre aree cerebrali (per esempio cingolo e corteccia orbitofrontale). Gli automatismi ipercinetici possono verificarsi in assenza di una turba di coscienza e sono considerati in relazione a focolai epilettogeni frontali.

**Gelastiche:** attacchi di riso o sorriso in assenza di un appropriato tono affettivo. Le crisi possono essere molto brevi e associarsi a un'artoma ipotalamico o ad altre lesioni occupanti spazio in questa regione (in alcuni pazienti vi può essere pubertà precoce). In altri casi le crisi gelastiche possono avere un'origine dal lobo temporale o frontale.

**Emicloniche:** sono crisi cloniche che interessano una delle metà del corpo.

**Secondariamente generalizzate:** sono crisi tonico-cloniche, toniche o cloniche precedute da un'aura o da altri segni o sintomi sensitivo-motori. L'inizio focale della crisi può essere difficile da cogliere.

**Crisi riflesse** nelle sindromi epilettiche focali sono evocate da uno specifico stimolo afferente o da un'attività:

- visivi (lampi di luce di particolare colore e *pattern*, altri);
- pensiero;
- musica;
- assunzione di cibo;
- movimento;
- stimoli somatosensoriali;
- stimoli propriocettivi;
- lettura;
- contatto con acqua calda;
- spavento.

## Crisi continue (stato epilettico, SE)

### SE generalizzati

Per poter definire uno SE, una singola crisi deve durare più di 30 minuti oppure devono verificarsi più crisi senza recupero delle funzioni neurologiche tra una crisi e l'altra.

**SE generalizzato tonico-clonico, clonico, tonico (SEGC):** è improbabile che una crisi generalizzata convulsiva termini spontaneamente se si protrae oltre i 5 minuti. Il perdurare della crisi o il non recupero delle funzioni neurologiche tra una crisi e l'altra comporta la necessità di trattare quanto prima il paziente per impedire il verificarsi di danni cerebrali successivi. Nelle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche, lo stato epilettico convulsivo è raro. Gli SEGC sono spesso sintomatici di patologie acute.

**SE di assenza:** sono SENC caratterizzati da compromissione del contenuto della coscienza (assenza) e da scariche generalizzate di P e PPO all'EEG. Possono essere presenti altre manifestazioni come scatti mioclonici, mioclonie delle palpebre e periorali, componenti atoniche e toniche che portano alla caduta o alla retropulsione della testa, automatismi e componenti autonome. Analogamente a come si distingue tra assenze tipiche e atipiche, lo stato di assenza si definisce tipico nelle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche e atipico nelle sindromi generalizzate sintomatiche o probabilmente sintomatiche. Lo stato d'assenza può essere sintomatico di un'anossia o di altre patologie che provocano un danno cerebrale e vi sono alcuni casi da classificare come correlati a una situazione (sospensioni di farmaci, intossicazioni, disordini elettrolitici o metabolici) e che non richiedono, per questo, una diagnosi di epilessia.

**SE mioclonico:** è caratterizzato da mioclonie continue o in serie che possono alternarsi ad assenze. Si può verificare durante sindromi epilettiche idiopatiche (epilessia mioclonica giovanile, epilessia mioclono astatica) e sintomatiche (sindrome di Lennox-Gastaut, stato mioclonico in encefalopatie non progressive). Uno SE mioclonico, in un paziente in coma o con grave compromissione della coscienza, può essere l'evoluzione di uno SEGC refrattario oppure l'espressione di una sofferenza cerebrale diffusa dovuta a ischemia/anossia, a importanti disturbi elettrolitici e metabolici, a malattie degenerative, a encefaliti o altre malattie trasmissibili (per esempio malattia di Creutzfeldt-Jakob).

### SE focali

**Epilessia parziale continua (di Kozhevnikov):** la principale caratteristica è la presenza di clonie di origine corticale, spontanee e regolari o irregolari, che interessano prevalentemente i muscoli della faccia e della mano. Possono durare ore, giorni o settimane e alcune volte possono essere aggravate dai movimenti o da stimoli sensoriali. Vi sono molte e diverse cause del disturbo che includono lesioni focali o multifocali di varia origine (neoplastica, vascolare, eccetera) e altre malattie sistemiche e metaboliche che interessano il cervello. La sindrome di Kozhevnikov-Rasmussen e i disturbi dello sviluppo corticale sono la causa più frequente nei bambini. L'iperglicemia non chetotica è la causa reversibile più frequente.

**Aura continua:** è una crisi sensoriale di varia origine (parietale: somatosensoriale; occipitale: visiva; temporale laterale: uditiva, eccetera) che dura più di 30 minuti.

**SE limbico** (psicomotorio): è una crisi che trae origine dalle strutture del lobo limbico ed è caratterizzata da confusione e offuscamento di coscienza, automatismi, sintomi viscerali eccetera.

**Emiconvulsivo con emiparesi:** è uno stato di male focale che caratterizza la sindrome HHE.

**NB:** nella refertazione elettroencefalografica, le lettere maiuscole F, T, C P e O si riferiscono alla posizione degli elettrodi sullo scalpo rispetto al sottostante lobo cerebrale, rispettivamente frontale, temporale, parietale e occipitale.

## Appendice 2: sindromi epilettiche e condizioni correlate

**Crisi neonatali familiari benigne:** esordio prevalente nel secondo, terzo giorno di vita, ma possibile fino al terzo mese. Crisi con ipertono, breve apnea e/o manifestazioni neurovegetative, spesso seguite da movimenti clonici simmetrici o asimmetrici. EEG intercritico nella norma o solo moderatamente alterato. Stato neurologico normale. Eziologia: trasmissione autosomica dominante. Sono state individuate mutazioni in due canali del potassio voltaggio-dipendenti: KCNQ2 e KCNQ3. Prognosi: sviluppo psicomotorio nella norma. Rischio di epilessia successiva nell'11% dei casi.

**Encefalopatia mioclonica precoce:** esordio nel periodo neonatale. Mioclono erratico, parziale o frammentario, crisi parziali motorie, spesso mioclono massivo e più tardi spasmi clonici ripetitivi. EEG con *pattern* di *burst suppression*, più accentuato nel sonno. Compromissione neurologica grave. Eziologia: prevalentemente metabolica, più raramente criptogenica. Prognosi: infausta.

**Sindrome di Ohtahara:** esordio precoce entro i primi 3 mesi, spesso entro i primi 10 giorni di vita. Spasmi tonici e crisi parziali, raramente mioclono massivo. EEG con *pattern* di *burst suppression* in veglia e sonno. Spesso evoluzione in spasmi infantili e ipsaritmia. Eziologia: danni strutturali, soprattutto malformazioni. In alcuni casi sono state individuate mutazioni nel gene *aristaless-related homeobox* (ARX) coinvolto nello sviluppo degli interneuroni e nel gene *syntaxin binding protein 1* (STXBP1, conosciuto anche come MUNC18-1) essenziale, in molte specie, nella liberazione delle vescicole sinaptiche. Prognosi: a lungo termine compromissione neurologica e mentale grave con epilessia intrattabile.

**Crisi parziali migranti dell'infanzia:** esordio nei primi 6 mesi di vita. Frequentissime crisi parziali migranti che coinvolgono aree multiple indipendenti di entrambi gli emisferi con arresto dello sviluppo psicomotorio. EEG intercritico non specifico (rallentamento del ritmo di fondo con asimmetria fluttuante e P multifocali). Eziologia: mutazioni nel gene *KCNT1* (sono state riscontrate nel circa 50% dei pazienti). Prognosi: epilessia intrattabile con arresto dello sviluppo psicomotorio e grave deterioramento.

**Sindrome di West e sindrome degli spasmi infantili:** età di esordio più frequente dai 3 ai 7 mesi di vita (con estremi alla nascita e a 5 anni). La sindrome di West è caratterizzata dalla triade sintomatologica spasmi infantili, arresto psicomotorio e ipsaritmia all'EEG. Tuttavia, il tracciato ipsaritmico può non essere presente (sindrome degli spasmi infantili). Lo sviluppo psicomotorio precedente può essere normale o con deficit. Gli spasmi sono brevi, improvvisi movimenti assiali, più spesso in flessione, ma anche in estensione o misti, in salve di 20-40 talora fino a 100, con frequenza di 1-10 salve al giorno. L'EEG intercritico è caratterizzato da disordinate O lente e P di alto voltaggio (ipsaritmia), estremamente variabili per sede e durata. L'ipsaritmia non è presente in tutti i soggetti; può essere atipica, presente solo nel sonno o sostituita da anomalie focali o multifocali in veglia con generalizzazione secondaria nel sonno. Il *pattern* elettroclinico dipende in parte dal-

l'eziologia. Eziologia: nel 60-90% dei casi vi è un danno cerebrale preesistente di origine pre, peri o post natale (encefalopatia ipossico ischemica, malformazioni cerebrali, eccetera)

Sono stati descritti alcuni casi *X-linked* legati a mutazioni del gene ARX, al gene STXBP1 e spasmi infantili legati a mutazioni del gene *cyclin dependent kinase-like 5* (CDKL5/STK9). Prognosi: gli spasmi infantili sono una manifestazione limitata nel tempo, sia spontaneamente sia in rapporto alla terapia; tuttavia, il 50-60% dei soggetti avrà una successiva epilessia e il 71-81% un ritardo mentale di grado variabile. Sono descritti anche autismo e comportamento ipercinetico. La prognosi è strettamente collegata all'eziologia.

**Crisi neonatali-infantili familiari benigne:** crisi focali afebrili caratterizzate da perdita di contatto, automatismi, talora componente clonica che spesso avvengono in grappolo in alcuni giorni, a esordio intorno al 3° mese di età. Eziologia: trasmissione autosomica dominante. Sono state individuate mutazioni sul gene codifica per la subunità alfa-2 del canale del sodio (*SCN2A*) in circa il 50% delle famiglie. Prognosi: normale sviluppo psicomotorio. Rischio di epilessia successiva molto raro.

**Crisi infantili familiari benigne:** esordio generalmente nel primo anno di vita, intorno al sesto mese. Crisi parziali, caratterizzate da arresto motorio, perdita di contatto, sguardo fisso o sguardo e capo deviato da un lato, con generalizzazione secondaria; crisi a grappolo della durata di alcuni giorni o, più raramente, isolate. I lattanti hanno un normale sviluppo psicomotorio. EEG intercritico nella norma; EEG critico con scariche a origine dalle regioni parieto-occipitali. Eziologia: trasmissione autosomica dominante con penetranza variabile. In circa l'80 % dei casi sono state trovate mutazioni del gene *proline-rich trans membrane protein 2* (PRRT2), in casi sporadici con mutazioni *de novo*. Prognosi: raramente i pazienti hanno crisi dopo il 1° anno di età. Emicrania emiplegica o un disturbo del movimento a tipo coreoatetosi parossistica kinesigenica (ICCA) si può manifestare nell'infanzia o nell'età adulta.

**Crisi infantili benigne** (non familiari): esordio nel primo e secondo anno di vita. Crisi parziali complesse o secondariamente generalizzate, con caratteristiche cliniche simili alla forma precedente. EEG intercritico nella norma. EEG critico: scariche spesso a origine dalle regioni temporali o variabile.

**Epilessia mioclonica benigna dell'infanzia:** età di esordio fra 4 mesi e 3 anni. Brevi crisi miocloniche che interessano tronco e arti, provocando caduta o lieve flessione in avanti del capo, abduzione ed elevazione degli arti superiori, talora rotazione dei bulbi oculari, non accompagnate da altri tipi di crisi (salvo rare CF). Le crisi sono, talora, scatenate da rumori, da stimoli tattili improvvisi o dalla SLI (stimolazione luminosa intermittente). Sviluppo psicomotorio nella norma. EEG intercritico: rare PO in veglia accentuate dalla sonnolenza. Prognosi: buona nella maggioranza dei casi, se trattate all'esordio. Alcuni pazienti presenteranno ritardo cognitivo.

**Epilessia mioclonica grave dell'infanzia** (Sindrome di Dravet): esordio nel primo anno di vita. Crisi febbrili e afebrili cloniche o tonico-cloniche generalizzate e unilaterali prolungate; in seguito crisi miocloniche, spesso associate a mioclonie segmentali intercritiche, assenze atipiche e crisi parziali. Frequenti SE. Tutti i tipi di crisi sono resistenti alla terapia. Ritardo psicomotorio evidente dal se-

condo anno di vita. EEG intercritico: le anomalie parossistiche sono generalizzate, focali e Multifocali, ma possono essere assenti. Frequente fotosensibilità. Eziologia: sono state individuate mutazioni *de novo* nel gene della subunità alfa-1 del canale voltaggio-dipendente del sodio SCN1A e microriarrangiamenti che coinvolgono una parte o l'intero gene o talora geni contigui, in circa l'80% dei soggetti affetti. Il 90% delle mutazioni è *de novo*. Nel 5% dei soggetti, le mutazioni sono ereditate da un genitore sano o con fenotipo lieve (in cui talora la minore gravità del fenotipo è legata al fatto che la mutazione è presente come mosaicismo). Mutazioni nel gene protocaderina 19 (PCDH19-Xq22) sono state riscontrate in alcune bambine con fenotipo *Dravet-like* e implicato nelle forme familiari o sporadiche di epilessia e ritardo mentale limitato alle femmine. Prognosi: persistenza delle crisi associata a compromissione cognitiva spesso grave, talvolta con quadro autistico.

**Sindrome HHE:** esordio fra i 6 mesi e i 4 anni. Sia spontaneamente sia in rapporto alla terapia, compaiono convulsioni emicloniche di lunga durata in corso di febbre, seguite da emiplegia flaccida ipsilaterale, di durata variabile, che può evolversi in emiplegia spastica definitiva e da epilessia con crisi focali, generalmente a origine dal lobo temporale.

**Stato mioclonico in encefalopatie non progressive:** insorgenza fra i 4 mesi e i 5 anni; può essere a lungo misconosciuto a causa del grave ritardo mentale e della paralisi cerebrale con sindrome distonica-iperkinetica presenti nella maggior parte dei soggetti. Caratterizzato da mioclonie subcontinue, ritmiche, spesso associate ad assenze, documentate dall'EEG poligrafico (scariche di PO diffuse su un tracciato di fondo costituito da attività teta-delta con P sovrimposte).

**Encefalopatie epilettiche (EE) a esordio neonatale-infantile con fenotipo non classificabile in sindrome nota:** i recenti studi genetici hanno portato alla descrizione di una considerevole proporzione di pazienti, spesso di età fino ai 2-3 anni, con esordio precoce di crisi epilettiche focali, multifocali o generalizzate, compresi spasmi e mioclonie, spesso ad andamento maligno, con associato ritardo cognitivo o disturbi dello spettro autistico, in assenza di una chiara eziologia metabolica o strutturale. Per alcuni di tali EE, che non hanno una chiara definizione sindromica, sono state riscontrate mutazioni in nuovi geni epilessia:

- **EE associata a mutazioni del gene PCDH19 con crisi focali:** esordio nel 1° anno di vita. Le crisi tipicamente si manifestano in presenza di febbre e in grappolo. Si accompagnano nel 70% delle bambine ritardo cognitivo e nel 50% disturbo dello spettro autistico. Ereditarietà: *X-linked*, si manifesta solo nelle bambine, ma viene trasmessa da padri non affetti. Prognosi: variabile, ma nella maggioranza di bambine la frequenza delle crisi si riduce con la pubertà, mentre persiste il ritardo;
- **EE associata a mutazioni del gene CDKL5:** nella maggior parte dei pazienti si manifesta prima del 3° mese di vita con crisi prolungate e polimorfe comprendenti spasmi, clonie, mioclonie, contrazione tonica. L'EEG spesso, subito dopo l'esordio, mostra frequenti anomalie parossistiche, fino a un quadro di *burst suppression*. Ereditarietà: *X-linked* con espressione clinica nelle bambine e mutazioni *de novo*, rari maschi affetti sono descritti. Prognosi: persistono le crisi, farmacoresistenti; vi sono ritardo psicomotorio spesso grave e disturbi dello spettro autistico (che nella fase infantile può ricordare sindrome di Rett);

- **EE associata a mutazioni del gene KCNQ2:** esordio neonatale con crisi toniche vibratorie asimmetriche, crisi focali con cianosi e apnee in *cluster*. EEG con quadro spesso di *burst suppression*. Ereditarietà: mutazioni *de novo* sono state riscontrate nel gene KCNQ2. Prognosi: le crisi scompaiono nella maggior parte dei bambini, mentre persiste il ritardo psicomotorio anche grave;
- **rari:** pazienti con EE in cui non è possibile identificare un fenotipo distinto ed omogeneo, dato il numero ridotto di casi, presentano mutazioni nei geni: *CHD2*, *SYNGAP1*, *SLC25A22*, *SCN8A*, *SCN2A*, *SPTAN1*, *PLCB1*, *ARHGEP9*, *PNKP*, *STEGAL3*, *TBC1D24*, *GABRAB3*, *ALG13*. Le mutazioni sono *de novo* e i pazienti presentano un quadro di EE grave.

**Epilessia benigna dell'infanzia con punte centro-temporali:** conosciuta anche come epilessia rolandica. Esordio tra uno e 14 anni. Crisi focali per lo più rare, spesso isolate, ma talvolta frequenti, con sintomi sensitivo-motori facciali unilaterali, manifestazioni orofaringee, arresto del linguaggio, ipersalivazione e, in alcuni casi, secondaria generalizzazione tonico-clonica. EEG intercritico: P centro-temporali, oppure complessi PO lenta di elevato voltaggio registrate sugli elettrodi centrali o medio-temporali, uni o bilaterali. Prognosi: benigna; remissione entro 2-4 anni dall'esordio e prima dei 16 anni di età; evoluzione in sindromi più gravi in meno dell'1% dei casi.

**Epilessia occipitale benigna della fanciullezza a insorgenza precoce** (tipo Panayiotopoulos): esordio tra uno e 14 anni. Crisi con sintomi autonomici di vario tipo, più frequentemente vomito, spesso associati a deviazione unilaterale degli occhi e scosse unilaterali. Le crisi possono avere una durata di vari minuti e simulare un problema gastroenterico acuto. EEG intercritico: complessi PO lenti, posteriori, di ampio voltaggio. EEG critico: attività delta o teta ritmica, frammista a piccole P. Prognosi: benigna con remissione entro 1-2 anni dall'esordio.

**Epilessia occipitale della fanciullezza a insorgenza tardiva** (tipo Gastaut): esordio tra 3 e 15 anni. Crisi con allucinazioni visive elementari o amaurosi, di breve durata (da pochi secondi a 3 minuti), spesso associate a cefalea postictale o ictale. EEG intercritico: parossismi occipitali, che possono scomparire alla fissazione. EEG critico: scomparsa dei parossismi occipitali e comparsa di ritmi rapidi o P occipitali. Prognosi: favorevole, remissione entro 2-4 anni dall'esordio nel 50% dei casi e buona risposta alla terapia. *Pattern* elettroclinico non patognomonico.

**Epilessia con assenze miocloniche:** più spesso sintomatica o probabilmente sintomatica. Esordio: tra un mese e 12-13 anni. Crisi con assenze miocloniche: alterazione della coscienza solo parziale e scosse miocloniche ritmiche, per lo più delle spalle e braccia con contrazione tonica debole concomitante, più volte al giorno, molto sensibile alla iperventilazione. EEG intercritico: normale o con brevi sequenze di PO generalizzate, focali o multifocali. EEG critico: sequenze di P/PO a 3 Hz, generalizzate. Prognosi: frequente compromissione cognitiva.

**Epilessia mioclonico-astatica:** esordio tra 7 mesi e 6 anni. Crisi mioclonico-astatiche (scosse miocloniche simmetriche, seguite da perdita del tono muscolare), atoniche, miocloniche e assenze. Non sono presenti crisi toniche, frequente lo SENC. EEG intercritico: normale o solo attività theta ritmica nelle derivazioni parasagittali; scariche generalizzate di PO a 2-3 Hz o PPO. EEG critico: sca-

riche di P o PPO irregolari o a 2-3 Hz. Diagnosi differenziale con la sindrome di Lennox-Gastaut e altre forme generalizzate sintomatiche e idiopatiche. Eziologia: circa il 5% dei pazienti presenta mutazioni sul gene *SCL2A1* che codifica per GLUT1 trasportatore del glucosio nell'encefalo. Prognosi: estremamente variabile e imprevedibile. Possibile sia remissione a breve termine sia evoluzione in encefalopatia epilettica.

**Sindrome di Lennox-Gastaut:** encefalopatia epilettica dell'infanzia caratterizzata da crisi intrattabili di vario tipo (per lo più toniche, atoniche e con assenze atipiche, rare le crisi miocloniche), deficit cognitivo e disturbi del comportamento, PO lente diffuse e parossismi rapidi all'EEG. Esordio tra uno e 7 anni; rappresenta, talvolta, l'evoluzione di una sindrome di West o di altra encefalopatia epilettica. Le crisi più caratteristiche sono quelle toniche (simmetriche, brevi, anche molto violente) nel sonno, ma anche in veglia, con conseguenti cadute multiple; frequente lo SENC. EEG intercritico: anomalie del fondo; parossismi di ritmi rapidi e scariche di PO lente (<2,5 Hz) generalizzate. EEG critico: PO lente (<2,5 Hz) generalizzate nelle assenze; attività rapide nelle crisi toniche; P, PP, PO generalizzate o ritmi rapidi, nelle crisi atoniche; PP generalizzate, con o senza O lente e ritmi rapidi. Eziologia: variabile, spesso malformativa. Prognosi: sfavorevole, persistenza delle crisi nell'80-90% e grave compromissione cognitiva nell'85-92%.

**Sindrome di Landau-Kleffner (LKS):** esordio per lo più prima dei 6 anni, subacuto progressivo o a gradini. Agnosia uditiva verbale o altri disturbi del linguaggio, acquisiti, con andamento fluttuante, spesso associati ad altri disturbi cognitivi e del comportamento. Diagnosi differenziale con autismo e sordità. Crisi epilettiche di vario tipo in tre quarti dei pazienti, spesso rare e ben controllate. EEG intercritico: focalità temporali posteriori di PO, facilitate dal sonno profondo. Eziologia: mutazioni sul gene *GRIN2A* sono state riscontrate in circa il 20% di pazienti. Prognosi: le crisi epilettiche, non sempre presenti, e le alterazioni EEG tendono a scomparire prima dei 15 anni, ma i disturbi del linguaggio e cognitivo-comportamentali, seppure migliorino alla stessa età, regrediscono completamente solo nel 10-20% dei casi.

***Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep (ESESS):*** caratterizzata da PO continue nel sonno lento all'EEG, crisi epilettiche e decadimento cognitivo. Esordio delle crisi: tra uno e 10 anni (esordio delle alterazioni EEG: tra 3 e 14 anni). Evoluzione clinica in 3 stadi:

- rare crisi notturne motorie focali e alterazioni EEG focali;
- entro 1-2 anni comparsa di alterazioni EEG generalizzate, comparsa di assenze atipiche, anche con componente atonica e di disturbi cognitivi e del comportamento;
- dopo mesi-anni scomparsa delle crisi e delle alterazioni EEG, ma miglioramento cognitivo solo in alcuni casi.

Eziologia: spesso sintomatica. Diagnosi differenziale con la sindrome di LKS e la sindrome di Lennox-Gastaut. Prognosi: le crisi scompaiono, anche se possono rimanere intrattabili per anni; i disturbi cognitivi migliorano, ma spesso persiste un quadro deficitario cognitivo.

**Epilessia con assenze del bambino:** esordio tra 2 e 10 anni. Frequenti assenze tipiche (da decine fino a centinaia al giorno) tipicamente scatenate dall'iperventilazione. EEG intercritico: fondo nor-

male, a volte attività delta ritmica posteriore. EEG critico: complessi PO generalizzati, di alto voltaggio, a 3 Hz. Eziologia: geneticamente determinata, a trasmissione multifattoriale. Prognosi: buona, remissione prima dei 12 anni; meno del 10% sviluppa crisi tonico-cloniche generalizzate o continua ad avere assenze da adulto.

**Epilessia mioclonica progressiva (EPM):** la denominazione raggruppa alcune malattie rare caratterizzate clinicamente da mioclono, crisi epilettiche, segni cerebellari e, spesso, deterioramento mentale. Si distinguono 5 tipi principali: malattia di Lafora, ceroidolipofuscinosi, patologie mitocondriali (tra cui MERRF), sialidosi, malattia di Unverricht-Lundborg. Esordio: tra prima infanzia e adolescenza (qualsiasi età per le mitocondriali). EEG intercritico: all'esordio fondo conservato con anomalie parossistiche generalizzate; nell'evoluzione deterioramento di vario grado a seconda delle forme; frequente la fotosensibilità. Presenza di PES giganti. Patognomonica la biopsia cutanea nella malattia di Lafora e la biopsia muscolare nella MERRF. Eziologia: malattie genetiche, per lo più a trasmissione autosomica recessiva, salvo rare eccezioni di trasmissione dominante e di malattie mitocondriali a trasmissione materna.

Nella malattia di Unverricht-Lundborg sono state individuate mutazioni nel gene che codifica la cistatina B (EPM1); nella malattia di Lafora sono state individuate mutazioni nei geni che codificano per la laforina (EMP2A) e per la malina (EPM2B). Nella MERRF le mutazioni prevalenti sono costituite dalla sostituzione di una base del nucleotide 8344 del gene tRNA Lys. Mutazioni geniche sono state individuate anche nelle diverse forme di ceroidolipofuscinosi e di sialidosi.

Prognosi: variabile a seconda della malattia, più severa per la malattia di Lafora, con *exitus* a 2-10 anni dall'esordio.

**Epilessie idiopatiche generalizzate con fenotipi variabili** comprendono 3 sindromi: l'epilessia giovanile con assenze, l'epilessia mioclonica giovanile (sindrome di Janz) e l'epilessia con crisi solo tonico-cloniche generalizzate.

- La **forma con assenze** esordisce tra i 9 e i 13 anni. Le assenze tipiche si manifestano più volte al giorno: sono costanti e in una percentuale variabile possono osservarsi anche crisi tonico-cloniche e mioclonie; possibile anche lo SE di assenza. Fattori scatenanti: risveglio mentale e psicologico per le assenze; deprivazione di sonno, stress, alcol, luce, per le crisi tonico-cloniche; rara la fotosensibilità. EEG intercritico: normale o con lievi anomalie; EEG critico: P o PPO generalizzate a 3-4 Hz. Eziologia: genetica, a trasmissione non definita. Prognosi: le crisi sono ben controllate dalla terapia.
- La **sindrome di Janz** è caratterizzata da 3 tipi di crisi: scosse miocloniche al risveglio, crisi tonico-cloniche (quasi sempre presenti) e assenze tipiche (in un terzo dei pazienti). Esordio: 5-16 anni per le assenze; dopo 1-9 anni (in genere verso i 14-15 anni) compaiono le scosse miocloniche e dopo alcuni mesi da questo le crisi tonico-cloniche. Le crisi, soprattutto le mioclonie, si presentano principalmente il mattino a risveglio. Fattori scatenanti: deprivazione di sonno, stress, alcol, ma anche stress emotivo o altro. EEG intercritico: scariche generalizzate di P/PPO irregolari a 3-6 Hz; frequente la fotosensibilità. EEG critico: nelle mioclonie, *burst* di P multiple generalizzate; nelle assenze P o PP che precedono o si inseriscono su O lente, di ampiezza variabile, a frequenza irregolare tra 2 e 10 Hz. Eziologia: trasmissione genetica complessa. In una famiglia con

trasmissione AD è stata individuata una mutazione nel gene codificante la subunità alfa-1 del recettore A del GABA e in alcune famiglie messicane è stata individuata una mutazione del gene *EFHC1* che appare coinvolto nella apoptosi neuronale. Va segnalato, inoltre, che in 3 famiglie tedesche, con presenza di diversi fenotipi di epilessia generalizzata idiopatica (epilessia con assenze dell'infanzia, con assenze giovanili, miocloniche giovanili e con crisi tonico-cloniche), sono state individuate mutazioni del canale voltaggio dipendente del Cloro (*CLCN2*). Prognosi: le crisi sono ben controllate dalla terapia, ma tendono a ripresentarsi alla sospensione dei farmaci.

- **L'epilessia con crisi tonico-cloniche al risveglio** esordisce tra i 6 e 17 anni. Crisi tonico-cloniche scatenate da deprivazione di sonno, stress e alcol. EEG intercritico: spesso presenta scariche generalizzate di P/PPO. Prognosi: le crisi sono ben controllate dalla terapia, ma tendono a ripresentarsi alla sospensione dei farmaci.

**Epilessie riflesse:** comprendono l'epilessia idiopatica fotosensibile del lobo occipitale, altre epilessie visive sensibili, l'epilessia primaria da lettura e l'epilessia da trasalimento. Sono sindromi in cui le crisi epilettiche sono precipitate da stimoli sensitivi. Le varie sindromi sono definite, anche, dallo stimolo scatenante specifico e dalla risposta elettro-clinica.

- **L'epilessia idiopatica fotosensibile del lobo occipitale** esordisce tra i 15 mesi e i 19 anni. Le crisi sono indotte da videogiochi o dalla televisione o altri stimoli luminosi e sono caratterizzate da allucinazioni visive circolari multicolori, spesso associate a cecità, della durata di alcuni minuti; talvolta si prolungano con sintomi autonomici e secondaria generalizzazione. Possibili anche crisi spontanee o altri tipi di crisi. EEG intercritico: scariche di P o PP confinate alle regioni occipitali, oppure P/PPO generalizzate con predominanza occipitale, indotte dalla SLI; possibili anche P occipitali spontanee. EEG critico: scariche a partenza occipitale, che diffondono alle regioni temporali. Eziologia: idiopatica. Prognosi: estremamente variabile; fondamentale è evitare i fattori scatenanti. L'epilessia primaria della lettura ha un esordio: tra i 12 e i 15 anni. Le crisi sono caratterizzate da brevi scosse miocloniche, per lo più ristrette ai muscoli masticatori e periorali, che insorgono da alcuni minuti a qualche ora dopo una lettura (in silenzio o ad alta voce). Raramente, nel caso in cui il paziente non interrompa la lettura, le mioclonie possono diffondere al tronco e agli arti fino a dare una crisi tonico-clonica. In alcuni pazienti possono essere scatenate da altre attività legate al linguaggio o ai movimenti buccali (parlare, scrivere, leggere la musica, masticare). EEG intercritico: solitamente normale. EEG critico: breve scarica di O aguzze bilaterali, con prevalenza nelle regioni temporoparietali di sinistra. Eziologia: probabilmente geneticamente determinata. Prognosi: favorevole.
- **L'epilessia da trasalimento** esordisce tra i 1 e 16 anni. Le crisi sono provocate da stimoli improvvisi e inaspettati, per lo più sonori; la risposta è di breve durata (fino a 30 secondi) e consiste in contrazioni muscolari toniche (più raramente atoniche o miocloniche) assiali, che producono spesso cadute, anche traumatiche. Diagnosi differenziale con la *startle disease*. Molti pazienti hanno segni neurologici e deficit cognitivo, spesso è presente emiplegia infantile. EEG intercritico: anomalie focali o diffuse. EEG critico: iniziale scarica al vertice, seguita da un appiattimento o attività ritmica di basso voltaggio a circa 10 Hz. Eziologia: varie patologie cerebrali localizzate o diffuse, tipicamente occorse nei primi due anni di vita; comune nella sindrome di Down. Prognosi: le crisi tendono a persistere.

**Epilessia notturna del lobo frontale:** esordio da 2 mesi a 56 anni, ma per lo più tra i 7 e i 12 anni. Cluster di crisi notturne motorie, con caratteristiche ipercinetiche/distoniche o toniche; talvolta con deambulazione o manifestazioni di paura. Fattori scatenanti stress e alcol; ampia variabilità clinica inter e intra-familiare. Diagnosi differenziale con parasonnie, *pavor nocturnus*, disturbi psichiatrici e distonie parossistiche. EEG critico e intercritico spesso nella norma. Eziologia: spesso a trasmissione AD a penetranza variabile, con eterogeneità genetica. Sono state individuate mutazioni della subunità alfa-4, alfa-2 e beta-2 del recettore nicotinico dell'acetilcolina (CHRNA4, CHRNA2, CHRNB2). In alcune famiglie con fenotipo ADNFE, sono state riscontrate mutazioni nei geni KCNT1 e DEPDC5. Prognosi: persistenza delle crisi, anche se con andamento variabile.

**Epilessie familiari del lobo temporale:** può esordire nella seconda decade o in età adulta. Crisi parziali semplici o complesse (con sintomatologia esperienziale, autonoma e somatosensoriale). EEG intercritico: normale o, più raramente, con O lente o complessi PO temporali unilaterali. La RM è di solito normale; raramente mostra atrofia ippocampale (familiare). Diagnosi differenziale con l'epilessia limbica con sclerosi ippocampale. Eziologia: malattia genetica a trasmissione AD a penetranza incompleta. Si differenziano due forme: la forma laterale e la forma mesiale. Nella forma laterale, le cui crisi sono di tipo uditivo e talora afasico, sono state individuate mutazioni del gene epitempina (LGI1) che codifica per una proteina ricca di leucina inattivata nei tumori gliali. Le mutazioni genetiche nella forma mesiale non sono ancora state definite. Prognosi: per lo più buona con risposta alla terapia.

**Epilessie generalizzate con crisi febbrili *plus*:** è una sindrome caratterizzata dalla presenza nella stessa famiglia di crisi febbrili che persistono oltre i 6 anni e si associano a crisi afebrili (crisi febbrili *plus*) e a diverse forme di epilessie generalizzate idiopatiche, ma talvolta anche a encefalopatie epilettiche e talora epilessie focali. Eziologia: trasmissione AD a penetranza variabile. Sono state individuate mutazioni in diversi canali voltaggio dipendenti del sodio (SCN1A, SCN1B e SCN2A) e nella subunità gamma-2 del recettore GABA.A (GABRG2).

**Epilessia focale familiare con foci variabili:** età di esordio tra i primi mesi a fin dopo i 40 anni (media: 13 anni). Crisi focali a differente localizzazione (temporale, frontale, centroparietale, occipitale) nei membri della stessa famiglia, spesso notturne. EEG intercritico: focalità variabili per localizzazione da un individuo a un altro, ma costante nel tempo per ogni soggetto. Sono stati osservati anche individui asintomatici, ma con *focus* all'EEG, all'interno della famiglia. Eziologia: malattia AD con penetranza variabile. associata a mutazioni del gene DEPDC5 in circa il 10% delle famiglie. Prognosi: buona, crisi ben controllate dalla terapia.

**Epilessie focali sintomatiche (o probabilmente sintomatiche):** comprendono le epilessie limbiche (epilessia mesiale del lobo temporale con sclerosi ippocampale e l'epilessia mesiale del lobo temporale definita da eziologie specifiche), altri tipi definiti da topografia ed eziologia e le epilessie neocorticali, inclusa la sindrome di Rasmussen.

L'**epilessia temporale con sclerosi mesiale** esordisce nella tarda infanzia, adolescenza. Crisi feb-

brili e crisi focali semplici precedono spesso le crisi parziali complesse (aura epigastrica, paura, automatismi orolimentari, ma anche automatismi gestuali, sintomi esperienziali e autonomici). EEG intercritico: normale nei due terzi dei casi. EEG critico: attività lenta ritmica (4-7 Hz) sulla regione temporale corrispondente. Eziologia: sclerosi ippocampale unilaterale (ipocellularità e gliosi) all'istologia, riscontrabile con opportune sequenze di RM. La lesione ippocampale è raramente bilaterale. La forma senza sclerosi mesiale non è distinguibile dalla precedente clinicamente o elettrograficamente. Per entrambe le forme diagnosi differenziale (con la RM encefalo, sensibilità circa il 90%) include: neoplasie benigne e maligne, cicatrici vascolari, malformazioni, lesioni infettive o di altra natura. Prognosi: variabile, in alcuni casi la risposta farmacologica è soddisfacente; i casi farmaco-resistenti sono da considerare potenziali candidati chirurgici.

La **sindrome di Rasmussen** è molto rara. Esordisce tra 1 e 10 anni, raramente nell'adolescenza o in età adulta, con crisi focali motorie. Seguono epilessia parziale continua, crisi focali polimorfe, crisi tonico-cloniche di un emilato o generalizzate ed emiplegia, inizialmente post critica e poi permanente. Il decorso è progressivo con: aumento nella frequenza delle crisi, comparsa di deficit mentali e neurologici lateralizzati permanenti e progressivi; scarsa risposta alla terapia farmacologica. L'emisferectomia o l'emisferotomia può essere l'unica terapia efficace. Nessun esame strumentale o di laboratorio risulta patognomonico; la diagnosi è possibile sulla base del decorso clinico e dei dati strumentali nel loro insieme. EEG intercritico: graduale comparsa di O delta polimorfe di ampio voltaggio, inizialmente dal lato affetto e poi bilateralmente con predominanza emisferica; costanti P o PO intercritiche. EEG critico: variabile, spesso multifocale, a volte senza modificazioni. RM: emiatrofia progressiva, a inizio per lo più dalla regione temporo-insulare. Eziologia: sconosciuta; probabile encefalite cronica di possibile natura autoimmune.

## Crisi epilettiche che non comportano una diagnosi di epilessia

Comprendono le crisi neonatali benigne (non familiari), le crisi febbrili, le crisi riflesse, le crisi da abuso di alcol, le crisi indotte da farmaci o da altre sostanze chimiche, le crisi subitane e precoci post traumatiche, le crisi isolate o gruppi isolati di crisi e le crisi raramente ripetute (oligoepilessia).

**Crisi neonatali benigne:** esordiscono tra 1 e 7 giorni di vita (per lo più 4-5). EEG: *pattern* theta puntuto, alternante. EEG critico: P o O lente ritmiche, per lo più nelle regioni rolandiche, unilaterali o generalizzate. Eziologia: sconosciuta, ma probabilmente ambientale. Prognosi: eccellente; non ricorrenza delle crisi e normale sviluppo, talvolta deficit minori della sfera cognitiva.

**Crisi febbrili:** esordiscono tra 6 mesi e 5 anni. Crisi generalizzate, per lo più cloniche, ma anche toniche o con ipotonia, raramente unilaterali o a insorgenza focale, scatenate dalla febbre (>38°C), in assenza di infezioni o altre cause neurologiche; legate all'età. Le crisi sono distinte in: febbrili semplici (cloniche generalizzate, di durata <15 minuti, senza ricorrenza entro 24 ore o nello stesso episodio febbrile) e febbrili complesse (durata >15 minuti o ricorrenza nelle 24 ore o caratteristiche focali o lateralizzate). Eziologia: trasmissione genetica complessa. Prevalenza intorno al 2-4%.

Alcune famiglie con ereditarietà autosomica dominante sono state descritte con mutazioni sul gene SCN1A. Rischio nei fratelli e nei figli di un affetto triplo rispetto alla popolazione generale. Prognosi: rischio di sviluppare crisi afebrili ed epilessia 6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale; sviluppo psicomotorio nella norma.

**Crisi riflesse:** sono dimostratamente scatenate da uno stimolo afferente specifico (elementare, come *flash* luminoso, *startle* (spavento eccessivo), tono, oppure strutturato) o da un'attività del paziente (semplice, come un movimento, oppure elaborato come un'attività cognitiva, per esempio leggere o giocare a scacchi). Possono avere un'eziologia idiopatica, sintomatica o probabilmente sintomatica.

**Crisi acute:** sono causate da una condizione morbosa che determina un danno strutturale o metabolico encefalico. Il trattamento non è necessario se le crisi rimangono isolate.

**Crisi da sospensione di alcol:** non è necessario un trattamento continuativo con antiepilettici. Alcuni soggetti possono presentare in modo isolato una crisi o anche uno SE. Altri possono avere, a prescindere dal trattamento, solo poche crisi nell'arco della vita. Anche in questi casi il trattamento profilattico può non essere indicato.

## Bibliografia

- Carvill GL et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* 2013; 45: 825-30.
- Chen WJ et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 2011; 43: 1252-55.
- Dibbens LM et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet* 2013; 45: 546-51.
- Heron SE et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2012; 44: 1188-90.
- Marini C et al. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 646-53.
- Marini C et al. PRRT2 mutations in familial infantile seizures, paroxysmal dyskinesia, and hemiplegic migraine. *Neurology* 2012; 79: 2109-14.
- Mullen SA et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* 2011; 68: 1152-55.
- Striano P et al. EPICURE Consortium. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 557-62.
- Ishida S et al. Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nat Genet* 2013; 45: 552-55.

## Appendice 3: malattie spesso associate a crisi e sindromi epilettiche

### Epilessia mioclonica progressiva (PME):

- ceroidolipofuscinosi
- sialidosi
- malattia di Lafora
- malattia di Unverricht-Lundborg
- distrofia neuroassonale
- MERRF
- atrofia dentatorubropallidoluisiana
- altre

### Disturbi neurocutanei:

- complesso della sclerosi tuberosa
- neurofibromatosi
- ipomelanosi di Ito
- sindrome del nevo epidermico
- sindrome di Sturge-Weber

### Malformazioni dovute ad anomalie dello sviluppo corticale:

- lissencefalia isolata
- sindrome di Miller-Dieker
- lissencefalia *X-linked*
- eterotopia subcorticale a banda
- eterotopia nodulare periventricolare
- eterotopia focale
- emimegalencefalia
- sindrome bilaterale perisilviana
- polimicrogiria unilaterale o bilaterale
- schizencefalia
- displasia corticale focale o multilobare
- microdisgenesia

### Altre malformazioni cerebrali:

- sindrome di Aicardi
- sindrome PEHO
- sindrome acrocallosa
- altre

**Tumori:**

- DNET (Dysembryoplastic neuroepithelial tumour)
- gangliocitoma
- ganglioglioma
- angioma cavernoso
- astrocitoma
- amartoma ipotalamico (con crisi gelastiche)
- altri

**Anomalie cromosomiche:**

- monosomia parziale 4P o sindrome di Wolf-Hirshhorn
- trisomia 12 p
- sindrome da inversione duplicazione 15
- cromosoma 20 ad anello
- sindrome di Angelman
- altre

**Malattie monogeniche mendeliane con meccanismi patogenetici complessi:**

- sindrome del cromosoma X fragile
- sindrome di Rett
- altre

**Malattie metaboliche ereditarie:**

- iperglicinemia non chetotica
- acidemia p-glicerica
- acidemia propionica
- deficienza di solfito-ossidasi
- deficienza di fruttosio 1-6 difosfatasi
- altre acidurie organiche
- deficienza di piridossina
- aminoacidopatie (fenilchetonuria, urine a sciroppo d'acero, eccetera)
- disordini del ciclo dell'urea
- disordini del metabolismo di carboidrati
- disordini del metabolismo della biotina
- disordini del metabolismo dell'acido folico e della B12
- deficienza della proteina di trasporto del glucosio
- malattia di Menkes
- disordini da accumulo di glicogeno
- malattia di Krabbe
- deficienza di fumarasi
- disordini dei perossisomi
- sindrome di San Filippo

- malattie mitocondriali (deficienza della piruvato deidrogenasi, difetti della catena respiratoria, MELAS)

**Encefalopatie non progressive dovute a lesioni cerebrali ischemiche, anossiche o infettive occorse in epoca prenatale o perinatale:**

- porencefalia
- leucomalacia periventricolare
- microcefalia
- calcificazioni e altre lesioni dovute a toxoplasmosi, MCV, HIV
- altre

**Infezioni postatali:**

- cisticercosi
- encefalite da *herpes*
- meningite batterica
- altre

**Altri fattori postatali:**

- trauma cranico
- abuso di alcol e droghe
- ictus
- altre

**Miscellanea:**

- malattia celiaca (epilessia con calcificazioni occipitali e malattia celiaca)
- sindrome dell'epilessia del Nord
- sindrome di Coffin-Lowry
- malattia di Alzheimer
- malattia di Huntington
- malattia di Alper

## Appendice 4: disturbi in diagnosi differenziale con le crisi epilettiche

**Fenomeni normali:** possono non essere correlate a patologie sensazioni somatosensoriali, visive, uditive, olfattive, gustative, autonome, addominali o psichiche (*déjà vu* e *jamais vu*) anche se ricorrenti e stereotipate.

**Sincope:** una sincope può essere associata a scosse cloniche, revulsione oculare e brevi automatismi. Una crisi epilettica può essere caratterizzata da sintomi autonomi e sincopali.

**Spasmo affettivo** (spasmo cianotico): in bambini con esordio tra i 6 e 18 mesi. In seguito a un evento spiacevole di diversa natura si osserva pianto con interruzione della respirazione in inspirazione, apnea, cianosi labbra e volto. E' possibile perdita di coscienza e ipotonia, raramente seguite da ipertono generalizzato o qualche clonia. Dura meno di un minuto, con risoluzione spontanea.

**Spasmo pallido** (sincope riflessa vaso vagale): in seguito a traumi di lieve entità, soprattutto della testa, non preceduto da pianto, caratterizzato da pallore intenso, sudorazione fredda e perdita di coscienza, talora seguiti da ipertono, con opistotono o breve crisi clonica. Più frequente fra i 12 e i 18 mesi di vita, quando il bambino comincia a camminare.

**Attacchi di panico:** paura, parestesie, sintomi di depersonalizzazione e psicosensoriali si possono verificare in situazioni che inducono ansia, ma anche senza apparente causa scatenante.

**Crisi psicogene:** una crisi psicogena può imitare una crisi epilettica. Alcuni comportamenti bizzarri possono, a loro volta, essere causati da crisi epilettiche.

**Ipoglicemia:** si può verificare in pazienti diabetici per utilizzo sbagliato dei farmaci o in alcolisti dopo un'abbondante bevuta. Caratteristiche: confusione, sonnolenza, sudorazione, tremore e, più di rado, crisi epilettiche.

**Attacchi ischemici transitori (TIA):** in alcuni pazienti anziani può essere difficile distinguere un TIA da alcune crisi focali somatosensoriali.

**Disturbi parossistici del movimento:** sono rari; si manifestano con improvvisi attacchi distonici o coreoatetosici, più frequentemente indotti da movimenti e devono essere distinti dalle crisi focali motorie.

**Tic:** tic multipli possono essere confusi con mioclonie. Nella sindrome di Gilles de La Tourette è presente un comportamento compulsivo che si associa a vocalizzazione.

**Spasmi tonici in altre malattie neurologiche:** contrazioni muscolari intense che durano alcuni minuti si possono osservare in pazienti in coma, con sclerosi multipla, malattia di Parkinson, parkinsonismi, eccetera.

**Iperexplexia:** malattia ereditaria con risposta esagerata a stimoli tattili, uditivi, visivi. Gli attacchi possono determinare perdita di tono. Nella prima infanzia predominano ipertono e apnee.

**Drop attack:** caduta senza perdita di coscienza che si osserva durante l'età adulta. Le crisi epilettiche atoniche si verificano, essenzialmente, nei bambini e nei giovani adulti che hanno anche altri tipi di crisi.

**Emicrania:** una marcia (sviluppo temporale dei sintomi) di meno di un minuto suggerisce una crisi epilettica, di molti minuti un'aura emicranica. Alcune crisi occipitali che si manifestano con allucinazioni visive elementari, amaurosi, vomito e cefalea da sole o in combinazione devono essere distinte dall'emicrania con aura o dall'emicrania basilare.

**Amnesia globale transitoria:** si osserva in età adulta ed è caratterizzata da un'amnesia che dura da 30 minuti ad alcune ore.

**Mioclonie ipniche:** si verificano all'addormentamento.

**Mioclono neonatale benigno:** clonie erratiche sincrone o asincrone mono o bilaterali. Scompaiono generalmente entro il secondo, terzo mese di età.

**Paralisi del sonno:** associata a spavento si verifica al risveglio o durante l'addormentamento. E' tipica della narcolessia.

**Movimenti periodici delle gambe durante il sonno:** si possono osservare in pazienti anziani. Sono caratterizzati da brevi flessioni delle gambe che durano pochi secondi, con brevi intervalli in *cluster* di molti minuti.

**Pavor nocturnus:** è tipico nei bambini. Avviene più spesso nel primo terzo della notte, durante il sonno lento. E' caratterizzato da risveglio improvviso, espressione terrorizzata, confusione e disorientamento, resistenza ai tentativi di contatto, accompagnati da sintomi di attivazione del sistema nervoso autonomo. Vi è amnesia dell'evento.

**Disturbi comportamentali del sonno REM:** nell'età adulta e nell'anziano. E' una parasonnia della fase REM caratterizzata da attività motorie di lotta, auto ed eteroaggressive durante la fase REM. E' come se il paziente agisse in un sogno. Vi è amnesia dell'evento.

**Sonnambulismo:** è una parasonnia della fase non REM più frequente nel bambino. Il soggetto

sembra svegliarsi e compie attività semi automatiche, quali mangiare, aprire le porte, vestirsi, cercare. Vi è amnesia dell'evento.

**Mioclono benigno della prima infanzia:** flessione del capo e degli arti superiori in salve, tipica della prima infanzia, a risoluzione spontanea.

**Attacco di brivido (*shuddering*):** durante la veglia, tremori ritmici frequenti, di bassa ampiezza della testa, braccia e tronco, più raramente delle gambe (simili a brividi). Nella prima infanzia.

**Spasmo nutans:** scuotimento della testa, torcicollo e nistagmo (anche monoculare). Esordio alla fine del primo anno di vita, remissione spontanea a 2-3 anni.

**Sindrome di Sandifer:** episodi di estensione assiale e torsione laterale del capo, in vicinanza dei pasti, legati a reflusso gastroesofageo. Tipico dell'infanzia.

**Torcicollo parossistico:** inclinazione della testa spesso di breve durata, a risoluzione spontanea, preceduta da pianto, vomito, agitazione e pallore. Tipico della prima infanzia.

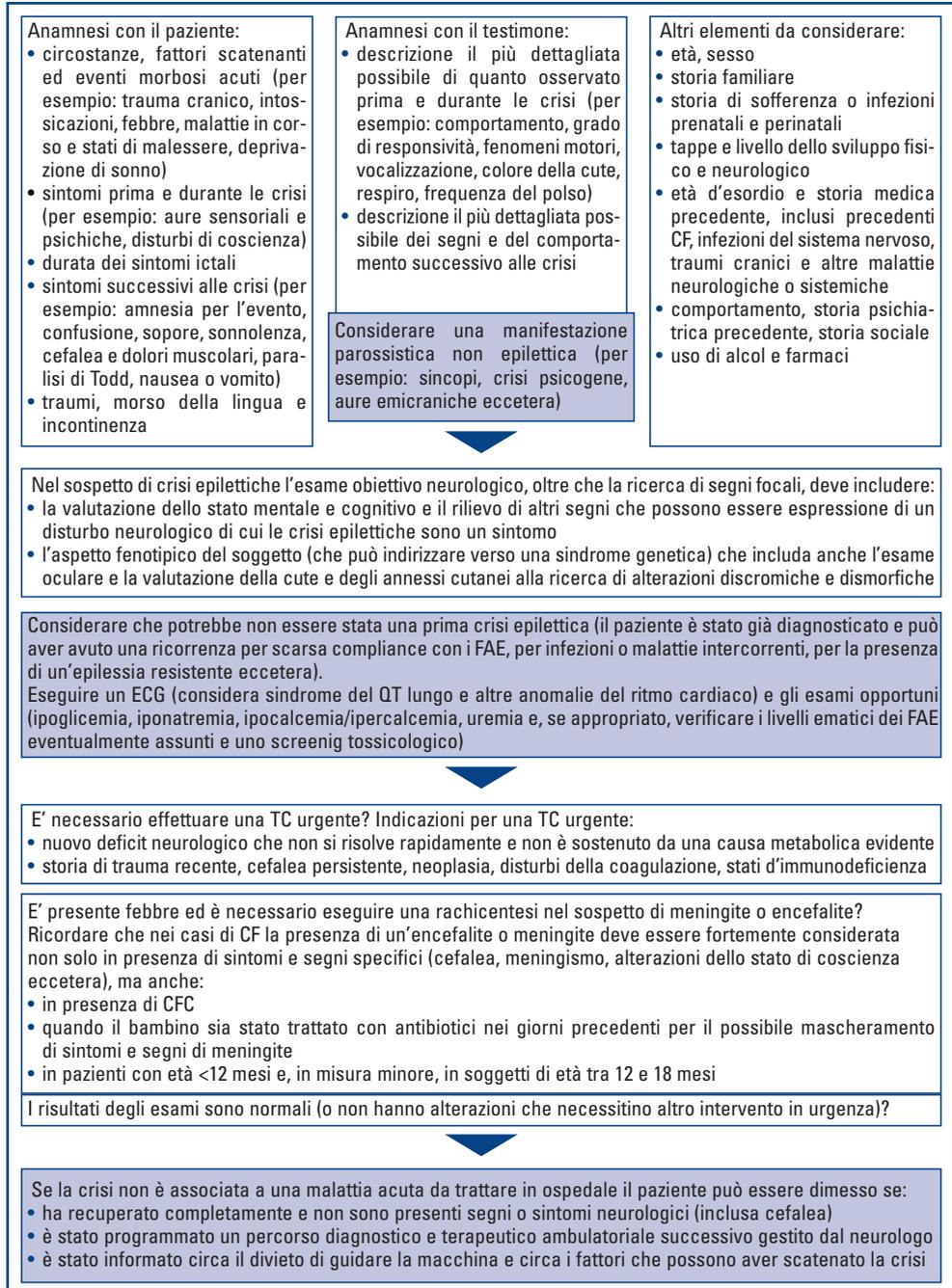
**Vertigine parossistica benigna:** episodi ricorrenti non provocati di vertigine e perdita di equilibrio, nistagmo, vomito, pallore, sudorazione. Inizio nei primi 5 anni, scomparsa entro i 10 anni.

**Comportamenti autostimolatori, inclusa la masturbazione parossistica:** adduzione delle cosce, irrigidimento, rossore, sguardo vuoto, talora contrazione ritmica degli arti e del tronco. Più frequente nelle bambine, se poste in contatto con uno stimolo inguinale casuale (tipicamente la cintura di contenimento del passeggino o del seggiolone).

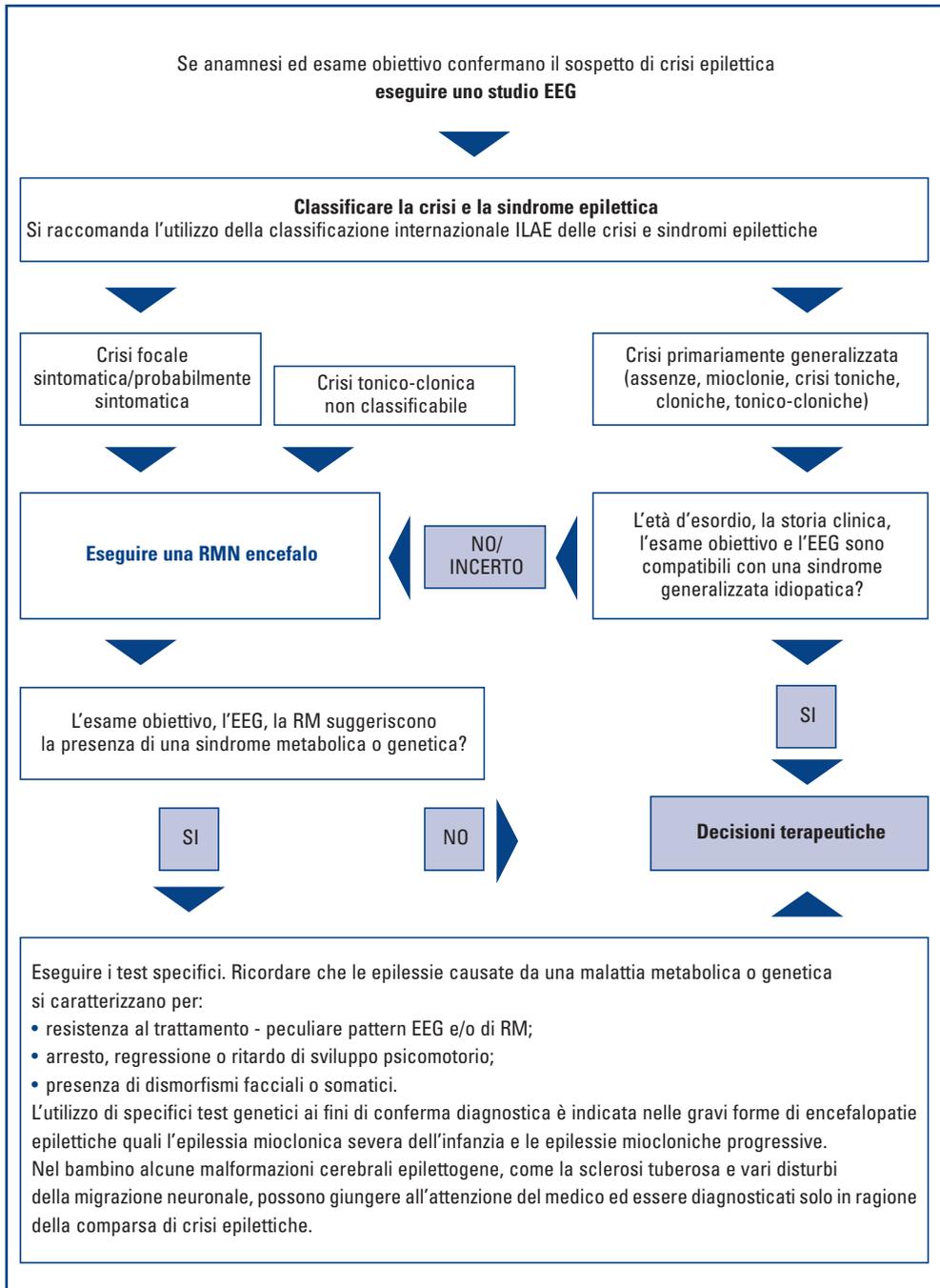
**Sindrome di Munchausen *by proxy*:** crisi riferite come epilettiche e testimoniate solo da un genitore, più frequentemente dalla madre. E' un disturbo psichico del genitore che fabbrica sintomi nel figlio o causa una malattia che richiede ripetuti esami o ospedalizzazione.

## Appendice 5: flow charts

### Percorso diagnostico nei pazienti con prima crisi epilettica



## Percorso diagnostico nei pazienti con crisi epilettiche di nuova insorgenza (Ambulatorio)



## Trattamento dello stato epilettico generalizzato convulsivo e non convulsivo parziale complesso

### Misure generali

- stabilizzare la funzionalità cardiocircolatoria e respiratoria; somministrare ossigeno;
- assicurare un accesso venoso. Se non ci sono controindicazioni, somministrare glucosio, preceduto da tiamina 100 mg in pazienti con sospetto abuso cronico di alcol o denutrizione; 100 mg di piridossina dovrebbero essere sempre somministrati ai bambini molto piccoli con SE resistente;
- eseguire un prelievo venoso per: emocromo, PTT, APTT, fibrinogeno, CK, CK-MB, troponina, ALT, AST, LDH, amilasi, creatinemia, urea, glicemia, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>+</sup>, dosaggio dei FAE ed eventuali analisi tossicologiche;
- eseguire emogasanalisi.

Per le opzioni terapeutiche vedi il capitolo sulla terapia dello stato epilettico.

## Appendice 6: aggiornamento delle conoscenze dei geni implicati nelle epilessie

### Epilessie idiopatiche

	Trasmissione	Locus	Gene	Riferimento bibliografico
Crisi neonatali benigne familiari	AD	20q13	KCNQ2	1
		8q24	KCNQ3	2
Crisi neonatali-infantili benigne familiari	AD	2q24	SCN2A	3
Crisi infantili benigne familiari (con o senza coreoatetosi/discinesia)	AD	16p11	PRRT2	4, 5
		2q24	SCN2A	6
Crisi infantili benigne familiari/emicrania emiplegica familiare	AD	1q23	ATP1A2	7
Epilessia frontale notturna autosomica dominante	AD	20q13	CHRNA4	8
		1q21	CHRN2	9
		8p21	CHRNA2	10
		9q34.3	KCNT1	107
Epilessia familiare del lobo temporale laterale	AD	10q24	LGI1	11, 12
Epilessia familiare focale con focolai variabili	AD	22q11	DEPDC5	108
Epilessia genetica con convulsioni febbrili <i>plus</i> (GEFS+)	AD	2q24	SCN1A	13, 14
		19q13	SCN1B	15, 16
		2q24	SCN2A	17
		5q	GABRG2	18,19
Epilessia mioclonica familiare infantile (FIME)	AR	16p13	TBC1D24	20
Epilessia mioclonica giovanile (sindrome di Janz)	AD	5q34	GABRA1	21
		6p12	EFHC1	22
Epilessia generalizzata idiopatica con fenotipi variabili (incl. assenze precoci)	AD	1p35	SLC2A1	23
Epilessia generalizzata idiopatica e atassia episodica	AD	2q22	CACNB4	24
		19q	CACNA1A	25

**Encefalopatie epilettiche**

	<b>Trasmissione</b>	<b>Locus</b>	<b>Gene</b>	<b>Riferimento bibliografico</b>
Encefalopatia epilettica ad esordio precoce (neonatale/primo anno)	AR	11p15	SLC25A22	26
	<i>de novo</i>	9q34	STXBP1	27
	AR	16p13	TBC1D24	28
	<i>de novo</i>	20q13	KCNQ2	29
	<i>de novo</i>	15q26	CHD2	109
	<i>de novo</i>	6p21	SYNGAP1	109
	<i>de novo</i>	12q1	SCN8A	109
	AR	20p13	PLCB1	111
Epilessia maligna con crisi parziali migranti dell'infanzia	<i>de novo</i>	9q34	KCNT1	110
Spasmi infantili e fenotipo Rett-like	<i>X-linked</i>	Xp22	CDKL5	30
Epilessia mioclonica grave dell'infanzia/sindrome di Dravet	<i>de novo</i>	2q24	SCN1A	31
	<i>X-linked</i>	Xq22	PCDH19	32
Epilessia e ritardo mentale nelle femmine	<i>X-linked</i>	Xq22	PCDH19	33

**Epilessie miocloniche progressive**

	Trasmissione	Locus	Gene	Riferimento bibliografico
Malattia di Unverricht-Lundborg (EPM1)	AR	21q22.3	EPM1 (Cistatina B)	34, 35
Malattia di Lafora (EPM2)	AR	6q24 6p22	EPM2A (Laforina) EMP2B (Malina)	36 37
MERRF/MELAS	Mat AR	mt-DNA n-DNA	t-RNA (8344,8356,8363) POLG1	38
<b>Sialidosi:</b>				
- Tipo 1, 2	AR	6p21.3	Neuraminidasi (NEU)	40
- Galattosialidosi	AR	20q13.1	PPCA	41
<b>Ceroidolipofuscinosi:</b>				
- Infantile tardiva di Jansky-Bielschowsky	AR	11p15	CLN2	42
- "Finlandese"	AR	13q21	CLN5	43
- "Variante"	AR	15q21	CLN6	44
- Giovanile di Spielmeyer-Vogt	AR	16p	CLN3	45
- Sjogren	AR	15q21	CLN6	46
- Adulta di Kufs	AD	20q13.33	DNAJC5	47
AMRF (action myoclonus-renal failure syndrome)	AR	4q21	SCARB2	48
variante simil-ULD senza interessamento renale	AR	4q21	SCARB2	49
PME con atassia precoce	AR	12q12	PRICKLE1	50
Atrofia dentato-rubro-pallido-Luisiana	AD	12p13	B37 (Atrofina)	51
Malattia di Gaucher tipo III	AR	1p21	Glucocerebrosidasi	52
Malattia di Huntingtong giovanile	AD	4p16	Huntingtina	53
Gangliosidosi GM2	AR	15q23-q24	Hexa	54
EMP con inclusioni di neuroserpina	AD	3q26	PI12	55
EMP ad esordio precoce	AR	7q11	KCTD7	56

**Anomalie cromosomiche ed epilessia**

Cromosoma	Anomalia	Riferimento bibliografico
11	Delezione 1p36	94
4	Delezione 4p16.3 (sindrome di Wolf-Hirshhorn)	95
6	Delezione 6q terminale	96
12	Trisomia 12p	97
14	Cromosoma 14 ad anello	98
15	Delezione 15q11-13 Disomia uniparentale Mutazioni <i>Imprinting Center</i> Mutazioni gene UBE3A (sindrome di Angelman) Inv dup 15	99   100
17	Delezione 17p13.3 (sindrome di Miller-Dieker)	101
20	Cromosoma 20 ad anello	102
X	Sindrome del Cromosoma X fragile Sindrome di Klinefelter (XXY) Duplicazione (X) (p11.22-p11.23)	103 104 105
Y	47, XYY	106

**Riferimenti bibliografici**

1. Singh et al. Nat Genet 1998; 18: 25-29.
2. Lewis et al. Am J Hum Genet 1993; 53: 670-675.
3. Heron et al. Lancet 2002 ; 360: 851-852.
4. Chen et al. Nat Genet 2011; 43: 1252-1255.
5. Shubert et al. Hum Mut in press
6. Striano et al. Epilepsia 2006; 47: 218-220.
7. Szeppetowski et al. Am J Med Genet 1997; 61: 889-898.
8. Steinlein et al. Nat Genet 1995; 11: 201-203.
9. De Fusco et al. Nat Genet 2000; 26: 275-276.
10. Aridon et al. Am J Hum Genet 2006; 79: 342-350.
11. Ottman et al. Nat Genet 1995; 10: 56-60.
12. Kalachikov et al. Nat Genet 2002; 30: 335-41.
13. Escayg et al. Nat Genet 2000; 24: 343-45.
14. Colosimo et al. Epilepsia 2007; 48: 1691-96.

15. Wallace et al. *Nat Genet* 1998; 19: 366-70.
16. Scheffèr et al. *Brain* 2007; 130: 100-09.
17. Sugawara et al. *PNAS* 2001; 98: 6384-89.
18. Baulac et al. *Nat Genet* 2001; 28: 46-48.
19. Wallace et al. *Nat Genet* 2011; 28: 49-52.
20. Falace et al. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 365-70.
21. Cossette et al. *Nat Genet* 2002; 31: 184-89.
22. Suzuki et al. *Nat Genet* 2004; 36: 842-49.
23. Striano et al. *Neurology* 2012; 78: 557-62.
24. Escayg et al. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1531-39.
25. Jouvenceau et al. *Lancet* 2001; 358: 801-07.
26. Molinari et al. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 334-39.
27. Deprez et al. *Neurology* 2010; 75: 1159-65.
28. Corbett et al. *Am J Hum Genet* 2010; 83: 371-75.
29. Weckhuysen et al. *Ann Neurol* 2012; 71: 15-25.
30. Tao et al. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1149-54.
31. Claes et al. *Am J Hum. Genet* 2001; 68: 1327-32.
32. Depienne et al. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000381.
33. Dibbens et al. *Nat Genet* 2008; 40: 776-81.
34. Lehesjoki et al. *PNAS* 1991; 88: 3696-99.
35. Pennacchio et al. *Science* 1996; 271: 1731-34.
36. Minassian et al. *Nat Genet* 1998; 20: 271-78.
37. Chan et al. *Nat Genet* 2003; 35: 125-27.
38. Shoffner et al. *Cell* 1990; 61: 931-37.
39. Van Goethem et al. *Neurology* 2003; 61: 1811-13.
40. Pshzhetsky et al. *Nat Genet* 1997; 15: 316-20.
41. Zhou et al. *Hum Molec Genet* 1996; 5: 1977-87.
42. Sleat et al. *Science* 1997; 277: 1802-05.
43. Sakuvoski et al. *Nat Genet* 1998; 19:286-88.
44. Kousi et al. *Hum Mutat* 2012; 33: 42-63.
45. Koide et al, *Nat Genet* 1994; 6: 9-13.
46. Arsov et al. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 566-73.
47. Noskova et al. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 241-52.
48. Berkovic et al. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 673-84.
49. Dibbens et al. *Arch Neurol* 2011; 68: 812-13.
50. Bassuk et al. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 572-81.
51. Ginns et al. *PNAS* 1985; 82: 7101-05.
52. Macdonald et al. *Cell* 1993; 72: 971-83.
53. Zhou et al. *Nat Genet* 2001; 28: 345-49.
54. Paw et al. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 698-705.
55. Davis et al. *Am J Pathol* 1999; 155: 1901-13.
56. Van Bogaert et al. *Ann Neurol* 2007; 61: 579-86.

57. Dabora et al. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 64-80.
58. Cardoso et al. *Hum Mutat* 2002; 19: 4-15.
59. Matsumoto et al. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 5-12.
60. Poirier et al. *Hum Mutat* 2007; 28: 1055-64.
61. Cardoso et al. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 918-30.
62. Kato et al. *Hum Mutat* 2004; 23: 147-59.
63. Zaki et al. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 939-44.
64. Boycott et al. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 477-83.
65. Parrini et al. *Brain* 2006; 129: 1892-906.
66. Hehr et al. *J Med Genet* 2006; 43: 541-44.
67. Sheen et al. *Neurology* 2003; 60:1033-36.
68. Ferland et al. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 1305-11.
69. Gawlik-Kuklinska et al. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 165-71.
70. Cardoso et al. *Neurology* 2009; 7: 784-92.
71. Neal et al. *Am J Med Genet* 2006; 140 : 1692-95.
72. Sheen et al. *Nat Genet* 2004; 36: 69-76.
73. Kondo-Iida et al. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2303-9.
74. Beltran-Valero de Bernabé et al. *J Med Genet* 2004; 41: e61.
75. Longman et al. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2853-61.
76. Beltrán-Valero de Bernabé et al. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1033-43.
77. van Reeuwijk et al. *Hum Mutat* 2006; 27: 453-59.
78. van Reeuwijk et al. *J Med Genet* 2005; 42: 907-12.
79. Sprecher et al. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 242-51.
80. Roll et al. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1195-207.
81. Piao et al. *Ann Neurol* 2005; 58: 680-87.
82. Jaglin et al. *Nat Genet*, 41: 746-52, 2009.
83. Baala et al. *Nat Genet*, 39: 454-6, 2007.
84. Glaser et al. *Nat Genet* 1994; 7: 463-71.
85. Ribeiro Mdo et al. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 418-20.
86. Zollino et al. *Am J Med Genet A* 2003; 117: 65-71.
87. Eash et al. *Clin Genet* 2005; 67: 396-403.
88. Dobyns et al. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 1637-54.
89. Nowaczyk et al. *Am J Med Genet* 1997; 69: 400-05.
90. Yao et al. *Genet Med* 2006; 8: 1-7.
91. Robin et al. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2416-25.
92. Brooks et al. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 120-26.
93. Aligianis et al. *Nat Genet* 2005; 37: 221-23.
94. Heilstedt et al. *Epilepsia* 2001; 42: 1103-11.
95. Sgro et al. *Epilepsia* 1995; 36: 1206-14.
96. Elia et al. *Epilepsia* 2006; 47: 830-38.
97. Elia et al. *Epilepsia* 1998; 39: 660-63.
98. Morimoto et al. *Epilepsia* 2003; 44: 1245-49.

99. Minassian et al. *Ann Neurol*, 43: 485-493, 1998.
100. Battaglia et al. *Neurology* 1997; 48: 1081-86.
101. Ledbetter et al. *Am J Hum Genet* 1992; 59: 182-89.
102. Inoue et al. *Brain* 1997; 120: 939-953.
103. Musumeci et al. *Epilepsia* 1999; 40: 1092-99.
104. Tatum et al. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 275-78.
105. Broli et al. *Epileptic Disord* 2011; 13: 240-51.
106. Torniero et al. *Brain Dev* 2011; 33: 384-9.

La sintesi è stata aggiornata da Carla Marini riprendendo la specifica scheda della Commissione Genetica della Lega italiana contro l'epilessia ([www.lice.it](http://www.lice.it)) curata da Amedeo Bianchi, Pasquale Striano, Maurizio Elia, Antonio Gambardella, Renzo Guerrini, Elena Parrini, Roberto Michelucci e Federico Zara.

## Appendice 7: glossario

### Acronimi

**AAN:** American Accademy of Neurology  
**AAP:** American Accademy of Pediatrics  
**ACTH:** Adrenocorticotropic Hormone  
**AD:** Autosomica dominante  
**AR:** Autosomica recessiva  
**AHRQ:** Agency for Healthcare Research and Quality  
**AICE:** Associazione italiana contro l'epilessia  
**ARX:** Aristaless-related homeobox gene  
**ASL:** Azienda sanitaria locale  
**AV:** Atrio ventricolare (blocco)  
**BID:** Twice a Day  
**BLS:** Basic Life Support  
**CSR:** Consiglio sanitario regionale  
**CF:** Convulsione febbrile  
**CFC:** Convulsione febbrile complessa  
**CFS:** Convulsione febbrile semplice  
**CDKL5/STK9:** Cyclin Dependent Kinase-Like 5 gene  
**CHRNA:** Acetylcholine Receptor A gene  
**CO:** Contraccettivi orali  
**CYP:** Cytochrome P 450 Isoenzyme  
**DBS:** Deep Brain Stimulation  
**DCI:** Denominazione comune internazionale  
**DNET:** Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor  
**EBM:** Evidence Based Medicine  
**ECG:** Elettrocardiogramma  
**ECM:** Educazione continua in medicina  
**EEG:** Elettroencefalogramma  
**EEGc:** Elettroencefalogramma continuo  
**ESESS:** Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep  
**FDR:** Forza delle raccomandazioni  
**GEFS:** Generalized Epilepsy with Febrile Seizures  
**GOIF:** Gruppo operativo interdisciplinare funzionale  
**GOM:** Gruppo operativo multiprofessionale  
**HHE:** Hemicconvulsion Hemiplegia Epilepsy  
**HIV:** Human Immunodeficiency Virus  
**HP:** Iperpnea  
**Hz:** Hertz  
**KCN:** Potassium (K) Channel gene  
**IBE:** International Bureau for Epilepsy  
**IgG:** Immunoglobuline G

**ILAE:** International League Against Epilepsy  
**LDP:** Livello delle prove  
**LICE:** Lega italiana contro l'epilessia  
**LKS:** Landau-Kleffner Syndrome  
**LGI-1:** Leucine-rich Glioma activated 1 gene  
**LTVEM:** Long Term Video-EEG Monitoring  
**MCV:** Malattia cerebrovascolare  
**MEG:** Magnetoencefalografia  
**MELAS:** Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke  
**MERF:** Myoclonic Epilepsy associated with Ragged-Red Fibers  
**MPNE:** Manifestazioni parossistiche non epilettiche  
**NICE:** National Institute for Clinical Excellence  
**OID:** Once time a day  
**P:** Punto  
**PARG:** Progetto abilitativo e riabilitativo globale  
**PEDs:** Periodic Epileptiform Discharges  
**PES:** Potenziali evocati sensitivi  
**PET:** Positron Emission Tomography  
**PME:** Progressive Myoclonic Epilepsy  
**PO:** Punta onda  
**PPO:** Polipunta onda  
**RCT:** Randomised Clinical Trial  
**RM:** Risonanza magnetica  
**RMf:** Risonanza magnetica funzionale  
**SCN:** Sodium Channel gene  
**SE:** Stato epilettico  
**SEGC:** Stato epilettico generalizzato convulsivo  
**SENC:** Stato epilettico non convulsivo  
**SIGN:** Scottish Intercollegiate Guideline Network  
**SLI:** Stimolazione luminosa intermittente  
**SMR:** Standardized Mortality Ratio  
**SMT:** Stimolazione magnetica transcranica  
**SPECT:** Single Photon Emission Computed Tomography  
**SSN:** Servizio sanitario nazionale  
**STXBPI:** Syntaxin Binding Protein 1 gene  
**SUDEP:** Sudden Death in Epilepsy  
**TC:** Tomografia (assiale) computerizzata  
**TIA:** Transient Ischemic Attack  
**TID:** Three times a Day  
**UGT:** Uridine diphosphate glucuronosyltransferase  
**VNS:** Vagal Nerve Stimulation