



Epilessia? Guarito! Si può. Si deve ...

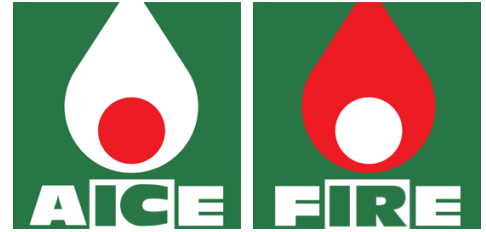
Convegno AI CE-FI RE

in collaborazione con  
patrocínio della



Regione Emilia Romagna

13/02 2010 – Sala Polivalente R. E-R – v.le A. Moro 52 - Bologna



Epidemiologia della guarigione

dottor Ettore Beghi - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano



Buon giorno a tutti, io sono un epidemiologo e come tutti gli epidemiologi sono un po' noioso perché di solito gli epidemiologi parlano di numeri e quindi alla fine fanno stancare la gente, soprattutto se si collocano in coda ad una serie di altre relazioni. Una cosa vantaggiosa è che parte di quello che vi farò vedere e dirò vi è già stato anticipato dal Dott. Michelucci. Io cercherò di soffermarmi con maggior attenzione su qualche altro punto.

Di cosa vorrei parlarvi? Beh, vi darò qualche definizione, vi farò vedere, dai dati di Paesi in via di sviluppo, che si può guarire di epilessia; vi parlerò, questa volta però brevemente, della diversa probabilità di guarigione delle diverse sindromi epilettiche, dirò qualche parola su quello che succede alla sospensione del trattamento e concluderò con un argomento che penso stia a cuore a tutti, ed è quello delle direttive europee.

#### SINTESI DELLA PRESENTAZIONE

- Definizioni
- Prove indirette dai paesi in via di sviluppo
- Remissione delle crisi e sindromi epilettiche
- Prognosi a lungo termine dell'epilessia
- Remissione delle crisi alla sospensione del trattamento
- Direttive europee sulla guida di autoveicoli

Una cosa assolutamente importante che va considerata nel momento in cui noi vogliamo parlare di guarigione è di intenderci di cosa parliamo; cioè, parliamo di epilessia o parliamo di crisi epilettiche? Perché, pur essendo le crisi epilettiche una manifestazione di epilessia, di fatto si può soffrire di crisi epilettiche senza avere una diagnosi di epilessia. Cosa vuole dire questo? Che gli epidemiologi continuano a sostenere che l'epilessia deve essere caratterizzata dal ripetersi di crisi spontanee, non provocate. Anche se la discussione è ancora aperta e le

#### EPILESSIA E CRISI EPILETTICHE

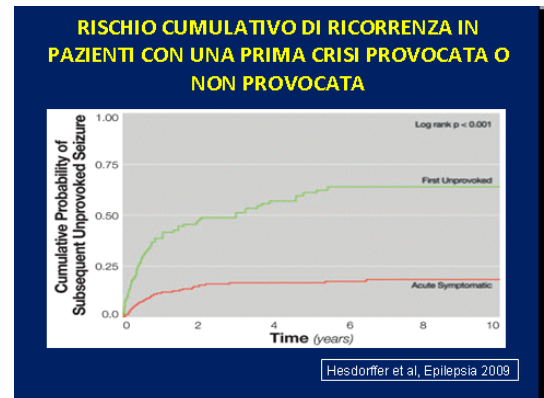
- **EPILESSIA** = Condizione caratterizzata dal ricorrere di crisi epilettiche non provocate
- **CRISI NON PROVOCATA** = Crisi che si manifesta in assenza di fattori precipitanti; può occorrere anche in presenza di danno non recente del SNC
- **CRISI PROVOCATA** = crisi che si manifesta in stretta associazione temporale con un danno acuto sistemico, metabolico o tossico del SNC

ultime definizioni di malattia sembrano andare in senso che può bastare una sola crisi per fare diagnosi di epilessia, di fatto vi farò vedere con qualche grafico che è giusto immaginare che ci sia almeno una seconda crisi per poter fare la diagnosi.

Ma l'altro elemento estremamente importante lo dice la parte bassa di questa diapositiva, che praticamente vi fa vedere come si possano avere delle crisi anche a seguito di fatti acuti che interessano il cervello - per

esempio una persona che il giorno prima ha avuto un ictus cerebrale, oppure l'aver assunto un farmaco tossico, - e che pur essendo con le caratteristiche delle crisi epilettiche di fatto - diciamo - non hanno di per se sufficienti elementi per poter dire che siamo in presenza di una epilessia.

A questo proposito vi faccio vedere una cosa interessante, cioè se noi andiamo a prendere e seguiamo nel tempo pazienti che hanno avuto delle crisi non provocate e delle crisi invece acute a seguito di un fatto tossico o di un danno acuto del cervello. Vediamo che queste hanno una probabilità di ripetersi che è molto diversa e che, per le crisi cosiddette provocate, è addirittura solo del 20% contro invece un 50% - 60% delle crisi non provocate. Questo però ci dice anche che una prima crisi epilettica non necessariamente deve ripetersi, tant'è vero che almeno la metà dei pazienti che hanno avuto una prima crisi spontanea non va incontro ad una ripetizione della crisi. Quindi questo è un concetto molto importante che noi che siamo addetti ai lavori sappiamo bene e che fa sì che in molti dei casi che hanno una prima crisi non si debba cominciare un trattamento proprio perché ci sono elementi per pensare che la crisi non si ripeta più.



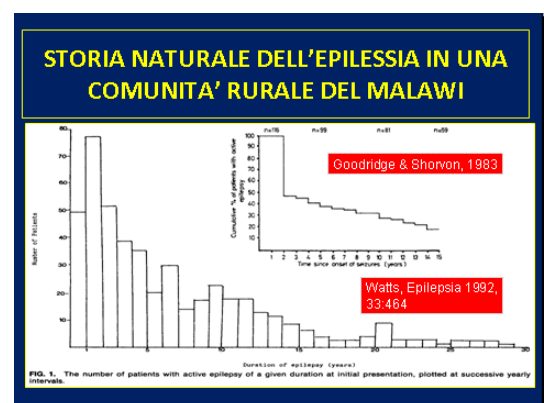
Però noi dobbiamo concentrare la nostra attenzione sul concetto di guarigione. Purtroppo non esiste una definizione che noi medici possiamo dare di guarigione dell'epilessia. Possiamo solo basarci sulla ripetizione delle crisi e dire che se trascorso un periodo sufficientemente lungo

dall'ultima crisi, e il paziente ha smesso il trattamento, possiamo essere ragionevolmente certi che la persona sia guarita. A questo proposito gli epidemiologi stabiliscono in cinque anni il limite per dire che una epilessia è in remissione farmacologica, cioè in un paziente che sta ancora continuando la terapia, oppure si può parlare di epilessia in remissione senza trattamento quando il paziente è anche privo di terapia al momento in cui lo osserviamo.

### EPILESSIA IN REMISSIONE

- **EPILESSIA IN REMISSIONE FARMACOLOGICA:** assenza di crisi per almeno 5 anni e trattamento in corso al momento dell'osservazione
- **EPILESSIA IN REMISSIONE SENZA TRATTAMENTO:** assenza di crisi per almeno 5 anni ed assenza di trattamento al momento dell'osservazione

Molto utili per noi epidemiologi sono stati gli studi fatti in Paesi in via di sviluppo. Questo perché? Perché ci sono ancora molte aree del mondo dove la gente non è trattata con i farmaci, non ci sono soldi per poter curare gli ammalati. Allora è successo in questa area come in altre che si è identificata una popolazione - diciamo - che non era trattata per niente e i ricercatori sono andati a vedere quanti pazienti continuavano ad avere crisi (questi sono dei numeri di casi, abbiamo in totale circa 400 persone) andando poi a suddividerli per durata di malattia. Cosa si vede sostanzialmente? Che rispetto a pazienti che hanno durate più brevi di malattia (queste sono durate in anni, si va da 1 a 30



anni) vedete che man mano che si va avanti il numero decresce. Questo è stato contestato da molti perché purtroppo nei Paesi in via di sviluppo la gente muore anche, e quindi è possibile che molti pazienti che soffrivano di crisi di fatto siano stati persi perché sono deceduti. Però non è tutto spiegato da quello, per cui viene l'idea che col passare del tempo, pure in assenza di terapia, un numero consistente di ammalati tende a non avere più crisi.

### STORIA NATURALE DELL'EPILESSIA NON TRATTATA IN ECUADOR

- Un'indagine epidemiologica condotta sugli altipiani dell'Ecuador negli anni 80 ha permesso di identificare 1029 pazienti con una o più crisi epilettiche. Dei 643 casi mai trattati, 314 (49%) non avevano crisi da almeno 12 mesi; il 31% dell'intera popolazione aveva pertanto presentato una remissione spontanea;
- La percentuale di remissioni spontanee era probabilmente maggiore presupponendo che i casi più lievi non fossero giunti all'osservazione

Placencia et al, 1992 & 1994

Dati simili sono stati (quello di prima era un Paese africano), qui abbiamo dati dal Sudamerica, in Ecuador, dove si vede che su un migliaio di pazienti che erano stati identificati in una certa area geografica, 600 e passa non erano mai stati trattati e di questi, diciamo, quasi la metà non aveva crisi da almeno 12 mesi. Questo ci dice che se ci rapportiamo a questi 1000 più del 30% delle persone non aveva crisi per almeno un anno pur non essendo trattate e se pensiamo che in queste zone vada a farsi vedere

dal medico chi ha una delle forme più gravi di malattia, voi pensate che in un Paese in via di sviluppo non esiste nel vocabolario della gente, neanche in certi Paesi, la definizione di assenze o di crisi minori per cui non si sa assolutamente quanti possano essere i pazienti affetti da crisi epilettiche che sono meno gravi. Però questo ci dice anche che se questo 31% lo calcoliamo sulle forme più gravi probabilmente una quota anche maggiore di pazienti, quindi prendendo dentro quelli che non sono arrivati all'osservazione, non aveva ripetizione di crisi.

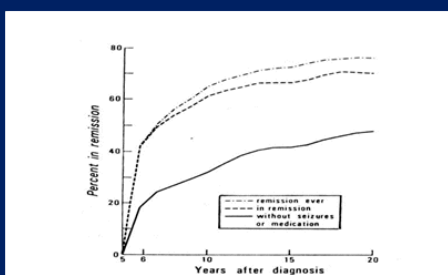
Tanti anni fa, e diciamo fino alla fine degli anni '60, andando a vedere i lavori scientifici che avevano valutato pazienti nel tempo, per andare a vedere quanti non avessero più crisi, si aveva un'idea che la percentuale delle persone che andavano in remissione non fosse superiore al 40%, anzi nella maggior parte dei casi andava tra il 20% e il 30%. Questo faceva pensare una volta che chi soffriva di epilessia aveva una elevata probabilità di continuare ad avere delle crisi fin che campava.

### REMISSIONE DELL'EPILESSIA NEI VECCHI STUDI CLINICI

Autore	Anno	N casi	Anni di remissione	% remissione terminale
Haabermas	1901	937	2	10
Turner	1907	212	2	33
Kirstein	1942	174	3	22
Altroem	1950	897	3	22
McNaughton	1954	257	1	30
Klorboe	1958	130	4	32
Strobos	1959	228	1	38
Trolle	1961	437	1	42
Juul-Jensen	1964	969	2	32
Kuhl	1967	173	4	34

Adapted from Rodin, 1968

### PROBABILITA' DI REMISSIONE DELL'EPILESSIA DOPO LA DIAGNOSI



Annegers et al, 1979

Questo in realtà è stato contestato in epoca più recente, partendo già dalla fine degli anni '70 quando andando ad esaminare tutti i pazienti con epilessia che vivevano in una certa area geografica e seguendoli nel tempo. Quindi, vedete, si arriva fino a 20 anni dal momento della diagnosi, e vediamo che la probabilità di avere almeno 5 anni consecutivi senza crisi arrivava quasi all'80% dei casi, e se noi andiamo a prendere quelli che hanno sospeso la terapia e che potrebbero a tutto titolo essere considerati potenzialmente guariti, questi arrivano al 50%.

Questo ci dice che se noi non ci limitiamo ad osservare gli ammalati che arrivano nei Centri Epilessia e che sono in genere quelli più gravi, ma andiamo a contare i pazienti che vivono in una certa area geografica, almeno il 50% a distanza di tempo dalla diagnosi possono andare incontro ad una scomparsa delle crisi e sospendere il trattamento.

Però, come ha già detto il Dott. Michelucci prima, non sono tutti uguali gli ammalati, e ovviamente ci sono dei pazienti che hanno meno probabilità di andare in remissione. Chi sono questi?

Quelli che hanno una causa documentata delle loro crisi, quelli che hanno dei danni neurologici che vengono (ci sono) dalla nascita, chi ha una frequenza iniziale di crisi abbastanza elevata vuoi prima ma anche dopo l'inizio del trattamento, e le persone che hanno degli elettroencefalogrammi alterati.

Qui io salto perché Roberto meglio di me ne ha parlato, ma accenno a questa diapositiva e alla successiva per dire semplicemente che noi non possiamo dare una corretta predizione della "guarigione" tra virgolette a meno che non classifichiamo il nostro caso in una categoria particolare che noi chiamiamo sindromica.

A questo proposito come vedete abbiamo un certo numero di epilessie, di sindromi che vanno bene anche senza trattamento, si arriva al 20-30%, e addirittura un 30-40% che hanno una remissione col trattamento e che possono continuare a rimanere in remissione anche se sospendiamo la terapia. E poi abbiamo gli altri di cui Roberto vi ha prima parlato e che adesso per ragioni di tempo non sto a ricommentare.

### PRINCIPALI INDICI DI MANCATA REMISSIONE DELLE CRISI

- Causa documentata
- Danno neurologico alla nascita
- Elevata frequenza iniziale delle crisi
- Alterazione dell'EEG

Beghi & Sander, 2007

#### SINDROMI EPILETTICHE E PROGNOSI - I

- **PROGNOSI ECCELLENTE (20-30%)**  
remissione spontanea, trattamento non necessario
- **SINDROMI:** crisi neonatali, epilessie parziali benigne, epilessia mioclonica benigna dell'infanzia, epilessie provocate da specifiche attivazioni

Sander, *Epilepsia* 1993;34:1007

#### SINDROMI EPILETTICHE E PROGNOSI - II

- **PROGNOSI BUONA (30-40%)**  
remissione spontanea possibile, facile controllo farmacologico
- **SINDROMI:** epilessia con assenze dell'infanzia, epilessie con crisi generalizzate TC secondarie a specifiche condizioni, alcune epilessie parziali

Sander, *Epilepsia* 1993;34:1007

#### SINDROMI EPILETTICHE E PROGNOSI - III

- **PROGNOSI INCERTA (10-20%)** possibile remissione in trattamento ma rischio di ricorrenza alla sospensione del farmaco
- **SINDROMI:** epilessia mioclonica giovanile, la maggior parte delle epilessie parziali

Sander, *Epilepsia* 1993;34:1007

#### SINDROMI EPILETTICHE E PROGNOSI - IV

- **PROGNOSI INFAUSTA (20%)**  
crisi recidivanti a dispetto di variazioni terapeutiche
- **SINDROMI:** epilessie associate a disturbi neurologici congeniti o progressivi, alcune epilessie parziali sintomatiche o criptogeniche

Sander, *Epilepsia* 1993;34:1007

Vi faccio vedere questa diapositiva e una successiva per dirvi una cosa che però purtroppo non è tutto oro quello che luccica, e noi per essere sicuri che un ammalato è andato in remissione, e quindi è guarito, dobbiamo osservarlo per un tempo prolungato. Però, se così si fa, abbiamo anche delle sorprese perché questo qui è uno studio in cui in Finlandia sono stati osservati 200 e passa bambini fino all'età adulta per un periodo medio di quasi 40 anni e quello che si è visto è che a seconda del tipo di epilessia la probabilità è diversa.

**PROGNOSI A LUNGO TERMINE DELL'EPILESSIA** Sillanpaa & Schmidt, 2006

Sindrome	Farmacores	Rem>Non rem	Rem termin	Totale
Rolandica	1	0	13	14
Lobo temporale	12	8	23	43
Lobo frontale	1	0	2	3
Lobo occipitale	0	0	2	2
Lobo non definito	2	3	12	17
Assenze infanzia	1	0	4	5
Assenze giovanili	1	1	0	2
Epil midodn.gov	0	0	1	1
GM al risveglio	0	0	6	6
GM random	0	1	14	15
West	5	3	0	8
Lennox-Gastaut	2	2	2	6
Indeterminata	0	1	3	4

Questi sono numeri, quindi su 14, con una epilessia rolandica, 13 erano andati in remissione terminale, e così via vedete gli altri, ma quello che è interessante è che anche forme apparentemente molto gravi come la Sindrome di Lennox-Gastaut in questa casistica, in una piccola percentuale era andata in remissione.

Quindi questa è una piccola parola di conforto che non deve indurci al trionfalismo, ma pensare che se anche uno è affetto da una forma molto grave c'è una possibilità remota che con gli anni le cose vadano

bene, però questo stesso studio ci ha fatto vedere anche delle altre cose che sono importanti.

Cioè noi abbiamo sicuramente una percentuale molto elevata di pazienti, quasi il 70% che va incontro a quella che noi chiamiamo una remissione terminale, però abbiamo anche delle persone che al momento vanno bene e che poi riprendono ad avere delle crisi, e purtroppo in una certa quota di queste persone non si riesce più a mettere a posto il paziente. Questo non vuole dire che allora tutto viene rimescolato e quindi non c'è la possibilità di fare una predizione, perché noi comunque sappiamo che se un ammalato sta bene, risponde subito alla terapia, la sua probabilità di andare incontro ad una guarigione è molto più elevata rispetto ad un ammalato che non risponde subito. Però c'è il rovescio della medaglia perché noi possiamo vedere che se uno non risponde subito comunque può rispondere più in là nel tempo, e quindi magari andare incontro ugualmente ad una guarigione anche se le premesse erano piuttosto negative perché all'inizio non rispondeva bene ai farmaci. Quindi in sostanza anche questo studio, pur con tutte le note di cautela che dobbiamo prendere in considerazione, ci dice che c'è una certa probabilità, che può essere anche consistente, di andare incontro ad una remissione nel tempo.

**STORIA NATURALE DELL'EPILESSIA CON ESORDIO NELL'INFANZIA** Follow-up medio = 37y

- **Remissione terminale:** 66%
- **Remissione precoce:** 30% (16% remissione terminale; 14% no remissione dopo ricorrenza)
- **Remissione tardiva:** 50% (compreso 32% in remissione terminale senza ricorrenze)
- **Remissione dopo ricorrenza:** 19%
- **Nessuna remissione:** 19%

Sillanpaa & Schmidt, Brain 2006;129:617

**RISCHIO DI RICORRENZA A 1 E 2 ANNI DALLA SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO IN PAZIENTI LIBERI DA CRISI DA 2+ ANNI**

- **A 1 anno** 25% (IC 95% 21-30)
- **A 2 anni** 29% (IC 95% 24-34)

Fonte: Berg & Shinnar, 1994

Questo lo dico molto velocemente perché già Michelucci ce lo ha fatto vedere: per poter capire se un paziente è guarito, l'unica cosa che abbiamo a disposizione è il sospendere la terapia. In questo caso se noi mettiamo insieme i risultati di più studi vediamo che circa il 25% di quelli che sospendono la terapia, dopo aver avuto un periodo prolungato senza crisi durante il trattamento ha una ricorrenza, quindi diciamo riprende a fare crisi. Questa percentuale va

su quasi al 30% a due anni che è - diciamo - una percentuale importante che però ci dice, se rovesciamo il dato, che esiste comunque un 70% di persone che sospende la terapia a due anni continua a non avere crisi.

Ovviamente, ancora una volta, non possiamo prendere i pazienti tutti insieme, ma dobbiamo valutarli sulla base di quelle che sono le caratteristiche individuali.

Gli Autori di questo studio che hanno fatto una valutazione complessiva di diversi studi, hanno visto che l'età all'esordio, l'avere una normalità dell'elettroencefalogramma al momento in cui si sospende, e l'avere una causa delle proprie crisi, aumenta un pochino il rischio di ricaduta al momento in cui uno decide di sospendere la terapia.

Ecco perché in genere noi medici quando arriva un paziente che sta bene da un po' di tempo e che ci chiede se è il caso di sospendere, od al quale possiamo

anche proporre una sospensione, si deve fare una valutazione globale e si deve anche essere tutti e due d'accordo nella decisione perché, ovviamente, un certo rischio c'è.

### FATTORI DI RISCHIO DI RICORRENZA

• Età all'esordio	RR	(IC 95%)
Infanzia	1	
Adolescenza	1,8	(1,5-2,2)
Adulta	1,3	(1,0-1,8)
• EEG		
Normale	1	
Anormale	1,4	(1,2-1,8)
• Eziologia		
Idiopatica	1	
Sintomatica	1,5	(1,2-2,0)

Fonte: Berg & Shinnar, 1994

### DIRETTIVA 2009/112/CE

- I soggetti che vengono definiti dallo specialista neurologo "cl clinicamente guariti" e non sono in trattamento farmacologico dal oltre 5 anni non sono più soggetti a restrizioni o limitazioni per la patente di guida

E questa è la penultima diapositiva. La penultima diapositiva è molto importante per me, perché come diceva Giovanni prima, io in rappresentanza della LICE sto partecipando ad un tavolo tecnico per rivedere le normative che regolano l'idoneità alla guida. E allora quello che dicono le Direttive Europee, che posso già dare una anticipazione qui, sono quasi completamente recepite, per cui ci saranno delle sorprese piacevoli quando entro la fine della primavera saremo in grado di dare la risposta italiana a queste normative europee,.. quello che è importante

è che il periodo di 5 anni, sostanzialmente, è un po' quello che ci può far dire che il paziente può essere clinicamente guarito. E allora cosa succede? Che se queste direttive vengono recepite nella loro totalità e vengono fatte proprie dal Governo italiano, noi possiamo aspettarci che una persona con epilessia possa riprendere ad avere la sua capacità di guidare autoveicoli, e quindi con i controlli a 10 anni se ha una certa età e a 5 anni se ne ha un'altra, ove vi sia una remissione delle crisi e si sia sospeso il trattamento.

Allora, conclusioni. Le leggo insieme a voi per fare più in fretta.

La guarigione nell'epilessia, spero di avervi convinto, è una possibilità scientificamente provata.

La diversificazione dell'epilessia in quelle che noi chiamiamo le sindromi, quindi diciamo i sottogruppi, ci permette di identificare meglio quelli che sono i pazienti che hanno una probabilità di guarigione differenziandoli dagli altri.

### CONCLUSIONI

- La guarigione nell'epilessia è una possibilità scientificamente provata
- La diversificazione dell'epilessia in gruppi sindromici permette di identificare le forme con maggior probabilità di guarigione
- Anche tra le forme di epilessia più gravi, esistono casi con prognosi favorevole e possibilità di remissione delle crisi
- Una remissione di crisi per almeno 5 anni senza terapia è indice di possibile guarigione

Però io continuo ad insistere, ripeto, non voglio far passare un falso messaggio, però voglio dare una nota di incoraggiamento che anche le forme più gravi possono col tempo, seppure in minima quantità, andare incontro – diciamo – ad una remissione delle crisi, e che comunque un periodo di 5 anni senza terapia può essere ragionevolmente inteso come indice di una possibile guarigione.



Grazie per avermi seguito.

dottor Ettore Beghi  
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri  
Milano