

Diagnosi e trattamento  
delle epilessie

**LINEA GUIDA**

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE  
TOSCANA



Data di pubblicazione: ottobre 2006

Data di aggiornamento: 2008

### **Autori**

Andrea Amadori, Medico Anestesista e Rianimatore, AOU Careggi, Firenze  
Franco Ammannati, Medico Neurochirurgo, AOU Careggi, Firenze  
Maria Rita Bardini, Medico Neurologo del Bambino, AOU Meyer, Firenze  
Amedeo Bianchi, Medico Neurologo dell'Adulto e del Bambino, ASL 8 Ospedale San Donato, Arezzo  
Aurelio Bonelli, Medico Legale, AOU Careggi, Firenze  
Daniela Buti, Medico Neurologo del Bambino, AOU Meyer, Firenze  
Roberto Camprostrini, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 4 Ospedale Misericordia e Dolce, Prato  
Claudio Fonda, Medico Radiologo, AOU Meyer, Firenze  
Cesare Francois, Medico di Medicina d'Urgenza, ASL 7 Ospedale Campostaggia, Poggibonsi, Siena  
Luciano Gabbani (Coordinatore Organizzativo), Medico Geriatra, AOU Careggi, Firenze  
Renato Galli, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 5 Ospedale Lotti, Pontedera, Pisa  
Marzia Guarnieri, Medico Neurologo del Bambino e Pediatra del Territorio, AOU Meyer, ASL 10, Firenze  
Renzo Guerrini, Medico Neurologo del Bambino, AOU Meyer, Firenze, IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa  
Sandro Maurri, Medico Neurologo dell'Adulto e di Medicina Generale del Territorio, ASL 10, Firenze  
Enrica Mazzeschi, Tecnico di Neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze  
Gian Carlo Muscas (Coordinatore Scientifico), Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Careggi, Firenze  
Marco Paganini, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Careggi, Firenze  
Pasquale Palumbo, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 4 Ospedale Misericordia e Dolce, Prato  
Barbara Pucci, Psicologo, AOU Le Scotte, Siena  
Raffaele Rocchi, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Le Scotte, Siena  
Eleonora Rosati, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Careggi, Firenze  
Elettra Sgatti, Infermiere Professionale, ASL 10 Ospedale Nuovo S.Giovanni di Dio, Firenze  
Gian Paolo Vatti, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Le Scotte, Siena  
Gaetano Zaccara, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 10 Ospedale S.Maria Nuova, Firenze

### **Revisioni e collaborazioni**

Paolo Balestri, Medico Neurologo del Bambino, AOU Le Scotte, Siena  
Fabrizio Balestrieri, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 10 Ospedale S. Maria Nuova, Firenze  
Noè Battistini, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Le Scotte, Siena  
Elisabetta Bertini, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 11 Ospedale S.Giuseppe, Empoli, Firenze  
Anna Maria Bighellini, Tecnico di Neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze  
Paola Brovedani, Psicologo, IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa  
Giuseppe Cardamone, Medico Psichiatra dell'Adulto, ASL 4 Ospedale Misericordia e Dolce, Prato  
Barbara Chiochetti, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Careggi, Firenze  
Nicola Di Lorenzo, Medico Neurochirurgo, AOU Careggi, Firenze  
Anna Filippini, Medico Neurologo del Bambino, AOU Careggi, Firenze  
Ferdinando Galassi, Medico Psichiatra dell'Adulto, AOU Careggi, Firenze  
Claudia Gambetti, Psicologo, ASL 10 Ospedale S. Maria Nuova, Firenze  
Flavio Giordano, Medico Neurochirurgo, AOU Meyer, Firenze  
Carmela Ielapi, Tecnico di Neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze  
Giovanni Lanzo, Tecnico di Neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze  
Aldo Mariottini, Medico Neurochirurgo, AOU Le Scotte, Siena  
Valentina Melani, Infermiere Professionale, ASL 4 Ospedale Misericordia e Dolce, Prato  
Luigi Murri, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU S.Chiara, Pisa  
Chiara Pizzanelli, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 5 Ospedale Lotti, Pontedera, Pisa  
Alberto Pupi, Medico Nucleare, AOU Careggi, Firenze  
Aldo Ragazzoni, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 10 Ospedale Nuovo S.Giovanni di Dio, Firenze

Laura Romeo, Infermiere Professionale, AOU Careggi, Firenze  
Sauro Severi, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 8 Ospedale San Donato, Arezzo  
Paolo Zolo, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 8 Ospedale San Donato, Arezzo

**Regione Toscana - Giunta Regionale**

Direzione generale diritto alla salute e politiche di solidarietà

**Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»**

Pierluigi Tosi

**Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza**

Antonio Panti  
Alberto Auteri  
Mario Barresi  
Giancarlo Berni  
Vito Antonio Delvino  
Giuseppe Figlini  
Gian Franco Gensini  
Danilo Massai  
Pierluigi Tosi

**Settore Formazione, Promozione della Salute, Comunicazione e Governo Clinico**

Maria Giuseppina Cabras

**Hanno collaborato**

Maria Bailo  
Scilla Bussotti  
Lucia Cappelletti  
Giuseppe La Cascia  
Giuseppina Agata Stella

**PNLG - ISS**

Alfonso Mele (responsabile)  
Letizia Sampaolo  
Luca Carra

**Realizzazione redazionale**

Simona Calmi (redazione)  
Giovanna Smiriglia (grafica)  
Zadig srl - via Calzecchi 10, 20133 Milano  
[www.zadig.it](http://www.zadig.it)

**Stampa**

P.O. Produzioni editoriali, grafiche e multimediali del Centro Stampa Regione Toscana  
Tiratura 12.000 copie  
Distribuzione gratuita



# Presentazione

Con il processo Linee guida, la Regione Toscana non ha voluto soltanto rispondere alle esigenze di appropriatezza delle decisioni cliniche bensì accompagnare i professionisti nel loro autonomo percorso di responsabilizzazione sul miglioramento continuo della qualità dei servizi e sulla salvaguardia di elevati standard di assistenza. Si è voluto in sostanza promuovere, all'interno di una strategia complessiva di governo clinico, un sistematico sostegno alla cultura della qualità che si può tradurre anche in un miglior utilizzo delle risorse.

Il processo Linee guida ha visto il coinvolgimento e la collaborazione di tanti operatori del Servizio sanitario regionale perché le linee strategiche del processo prevedevano il loro coinvolgimento, la formazione e la comunicazione. I numeri ad oggi di operatori coinvolti in questo processo sono davvero significativi.

Le scelte metodologiche e procedurali hanno richiesto un grosso impegno organizzativo a tutto il sistema e la regia complessiva è stata del Consiglio sanitario regionale, organismo di consulenza in materia sanitaria della Giunta e del Consiglio regionale. Il processo non è a termine perché, per porsi quale elemento centrale nel miglioramento continuo della qualità dei servizi, è necessario assicurarne lo sviluppo e la messa a regime anche con l'implementazione delle linee guida e la costruzione di una Banca dati di LG aggiornate in tempo reale.

A tutti gli operatori sanitari toscani, che sono considerati la «regia locale» del cambiamento, la risorsa culturale e professionale indispensabile per non chiudere il potenziale innovativo del processo Linee guida nella mera cornice dell'adempimento e della formalità, vanno i miei più sentiti ringraziamenti.

Enrico Rossi  
Assessore al Diritto alla Salute  
Regione Toscana



# Indice

Presentazione	pag.	5
Glossario	»	10
Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni	»	11
<b>Introduzione</b>	»	13
Informazioni su questa linea guida	»	13
Definizioni	»	14
Crisi epilettica	»	14
Epilessia	»	16
Classificazione	»	17
Epidemiologia	»	18
Incidenza	»	18
Prevalenza	»	18
Eziologia	»	19
Prognosi	»	19
Mortalità	»	20
<b>Linee guida per la pratica clinica</b>	»	21
<b>Diagnosi e protocolli d'assistenza per i pazienti con crisi epilettiche</b>	»	22
Si tratta di crisi epilettiche?	»	22
Assistere una persona durante una crisi epilettica	»	22
Definire il tipo di crisi e i fattori precipitanti	»	23
Definire il tipo di sindrome e l'eziologia	»	23
Comunicare la diagnosi	»	24
<b>Esplorazioni neurofisiologiche</b>	»	25
Elettroencefalogramma (EEG)	»	25
EEG e Long Term Video-EEG Monitoring	»	26
Altre tecniche	»	26
Referto EEG	»	27
<b>Immagini cerebrali</b>	»	28
Metodiche morfologiche	»	28
Metodiche funzionali	»	29
<b>Indagini di laboratorio e genetica</b>	»	30
Indagini di laboratorio	»	30
Indagini cromosomiche e genetiche	»	30
<b>Neuropsicologia</b>	»	32
Valutazione del livello cognitivo globale	»	32
Valutazione d'idoneità a compiti specifici	»	32
Valutazione dei disturbi soggettivi di rilevanza clinica	»	32
Valutazione delle competenze cognitive lobar	»	33
Valutazione neuropsicologica in età evolutiva	»	33
<b>Terapia farmacologica</b>	»	34
Quando iniziare una terapia antiepilettica	»	35
Probabilità di ricorrenza dopo una prima crisi	»	35
Primo farmaco da utilizzare nelle crisi a inizio focale (parziali e tonico-cloniche secondariamente generalizzate)	»	36

Epilessie focali benigne dell'età evolutiva (sindromi epilettiche focali idiopatiche)	»	37
Primo farmaco da utilizzare nelle crisi generalizzate (sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche)	»	37
Epilessie generalizzate sintomatiche	»	38
Crisi non classificabili	»	39
Che cosa fare se il primo farmaco è inefficace	»	39
Farmaci generici	»	40
Dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici	»	41
Interruzione della terapia	»	41
<b>Altre opzioni farmacologiche e terapie alternative</b>	»	43
Stimolazione vagale (VNS)	»	43
Dieta chetogena	»	43
Farmaci immunomodulanti e plasmaferesi	»	44
Calcio antagonisti	»	44
Acetazolamide	»	44
Stimolazione visiva	»	44
Stimolazione magnetica transcranica (SMT)	»	45
Yoga	»	45
Trattamenti psicologici	»	45
Marijuana	»	45
Agopuntura	»	46
Vitamine	»	46
<b>Chirurgia delle epilessie</b>	»	47
Indicazioni generali per la selezione dei pazienti con epilessia intrattabile, potenziali candidati alla chirurgia	»	47
Valutazione pre chirurgica	»	48
Approcci chirurgici specifici	»	49
<b>Crisi epilettiche acute</b>	»	51
Convulsioni febbrili	»	51
Crisi epilettiche associate al trauma cranico	»	53
Crisi epilettiche associate ai tumori cerebrali	»	54
Crisi in corso di altre affezioni mediche e chirurgiche	»	54
<b>Gli stati epilettici (SE)</b>	»	57
Inquadramento clinico	»	57
Protocolli terapeutici per il trattamento degli SE	»	58
SE iniziale (primi 20-30 minuti)	»	59
SE definito (da 20-30 minuti a 60-90 minuti)	»	60
SE refrattario (dopo 90 minuti)	»	60
<b>Epilessie nelle donne</b>	»	62
Epilessia e ormoni sessuali	»	62
Contracezione	»	62
Intercezione di potenziali gravidanze	»	63
Gravidanza	»	63
Puerperio	»	65
Menopausa	»	65
<b>Problemi medici e anestesiologicali in pazienti con epilessia</b>	»	66
<b>Disturbi psichiatrici ed epilessia</b>	»	67
Comorbilità psichiatrica in epilessia	»	67

Utilizzo di farmaci psicotropi in pazienti con epilessia	»	67
Le crisi psicogene	»	68
Sviluppo cognitivo ed epilessia	»	68
<b>Modelli d'assistenza, problematiche sociali, lavorative e medico legali</b>	»	70
Modelli d'assistenza	»	70
La scuola	»	71
Il lavoro	»	72
Il servizio militare	»	73
La patente di guida	»	74
Il porto d'armi	»	74
Le attività sportive	»	75
Le disabilità	»	75
Le associazioni	»	76
<b>Sintesi e raccomandazioni</b>		
Informazioni su questa linea guida	»	78
Definizioni ed epidemiologia		78
Diagnosi e protocolli di assistenza per i pazienti con crisi epilettiche	»	80
Indagini neurofisiologiche	»	83
Neuroimmagini	»	85
Indagini di laboratorio e genetica	»	86
Neuropsicologia	»	88
Terapia farmacologica	»	88
Altre terapie farmacologiche e terapie alternative	»	98
Chirurgie delle epilessie	»	100
Crisi epilettiche acute	»	102
Stati epilettici (SE)	»	106
Epilessie nelle donne	»	109
Problemi medici e anestesiolgici in pazienti con epilessia	»	112
Disturbi psichiatrici ed epilessia	»	112
Modelli di assistenza, problematiche sociali, lavorative e medico legali	»	114
<b>Appendici</b>		
Appendice 1: Crisi epilettiche	»	118
Crisi autolimitate	»	118
Crisi generalizzate	»	118
Crisi focali	»	119
Crisi continue	»	120
SE generalizzati	»	120
SE focali	»	120
Appendice 2: Sindromi epilettiche e condizioni correlate	»	122
Appendice 3: Malattie spesso associate a crisi e sindromi epilettiche	»	130
Appendice 4: Disturbi in diagnosi differenziale con le crisi epilettiche	»	133
Appendice 5: Principali farmaci epilettici	»	135
Appendice 6: Flow-chart	»	143
1) Percorso diagnostico nei pazienti con prima crisi epilettica	»	143
2) Percorso diagnostico nei pazienti con crisi epilettiche di nuova insorgenza (ambulatorio)	»	144
3) Decisioni terapeutiche	»	145
4) Trattamento dello stato epilettico generalizzato convulsivo	»	146
<b>Note</b>	»	147

## Glossario delle abbreviazioni significative

- AAN:** American Academy of Neurology  
**AAP:** American Academy of Pediatrics  
**ACTH:** Adrenocorticotropic Hormone  
**AD:** Autosomica Dominante  
**AR:** Autosomica Recessiva  
**AHRQ:** Agency for Healthcare Research and Quality  
**AICE:** Associazione Italiana Contro l'Epilessia  
**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  
**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  
**EPM:** Progressive Myoclonic Epilepsy  
**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:** Hemiconvulsion Hemiplegia Epilepsy  
**HIV:** Human Immunodeficiency Virus  
**HP:** Iperpnea  
**Hz:** Hertz  
**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  
**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:** Punta  
**PO:** Punta onda  
**PPO:** Polipunta onda  
**PARG:** Progetto Abilitativo e Riabilitativo Globale  
**PEDs:** Periodic Epileptiform Discharges  
**PES:** Potenziali Evocati Sensitivi  
**PET:** Positron Emission Tomography  
**RCT:** Randomised Clinical Trial  
**RM:** Risonanza Magnetica  
**RMf:** Risonanza Magnetica funzionale  
**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  
**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

## Guida ai livelli di prova e alla forza delle raccomandazioni

Le raccomandazioni presenti nella linea guida sono classificate con un livello di prova (LDP) e una forza della raccomandazione (FDR) espressi rispettivamente in 5 livelli in numeri romani e 3 livelli in lettere da A a C. Il LDP si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi controllati condotti in modo tale da produrre informazioni valide senza errori sistematici. La FDR è stata stabilita in accordo allo schema della US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).<sup>1</sup>

	FDR	LDP	
corrisponde a principi di trattamento accettati che riflettono un livello elevato di certezza	A	I	prove ottenute da più studi clinici randomizzati e controllati con un numero ridotto di falsi positivi e negativi e/o metanalisi e revisioni sistematiche di studi randomizzati adeguatamente eseguiti
corrisponde a una particolare strategia, o una serie di strategie, che riflettono una moderata certezza	B	II	prove ottenute da studi randomizzati e controllati con un alto numero di falsi positivi o negativi o da almeno uno studio controllato ben disegnato senza randomizzazione o da metanalisi di questi studi
riguarda le rimanenti strategie di trattamento per le quali non è sempre definito il livello di certezza	C	III	prove ottenute da almeno un tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato
		IV	prove ottenute da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione e di casi
		V	prove basate su serie di casi aneddotici, sull'opinione di esperti autorevoli o su comitati di esperti come indicato in linee guida o <i>consensus conference</i> o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro di queste linee guida

Per gli studi sulla monoterapia farmacologica iniziale, in accordo con i criteri adottati dalle linee guida ILAE,<sup>13</sup> uno studio di classe I prevede i seguenti criteri:

- disegno RCT in doppio cieco
- durata di trattamento maggiore o uguale a 48 settimane senza criteri di uscita forzata, disponibilità d'informazioni su 24 settimane o più di assenza dalle crisi (efficacia) o di 48 settimane o più di *retention* (non uscita dallo studio; è un tipo d'analisi che considera globalmente sia l'efficacia sia la tollerabilità come *effectiveness*)
- se non è dimostrata una superiorità o per la dimostrazione di non inferiorità, le dimensioni del campione devono essere tali da individuare una differenza clinica minima verso un comparatore adeguato con almeno l'80% di potenza (differenza  $\geq 20\%$ )
- analisi statistica appropriata

Gli studi di classe II prevedono tutti i criteri precedenti eccetto la durata da 24 a 47 settimane o, per l'analisi di non inferiorità, una potenza che può escludere una differenza relativa del 21-30%. Gli studi di classe III e IV comprendono gli altri studi randomizzati in doppio cieco e in aperto mentre quelli di clas-

se V altri tipi di prove (*case reports*, opinioni di esperti). La qualità delle prove è stata utilizzata per determinare la FDR in accordo allo schema adottato in questa linea guida.

Per ogni raccomandazione è stata scelta la seguente terminologia per stabilirne il peso:

<b>Indicata</b>	tecnica diagnostica o terapia ritenuta indispensabile in tutti i casi
<b>Non indicata</b>	tecnica diagnostica o terapia non consigliabile
<b>Indicata solo</b>	tecnica diagnostica o terapia da adottare in sottogruppi di pazienti (specificandoli)
<b>Ottimale</b>	tecnica diagnostica o terapia utile ma applicabile solo in centri specializzati