

# Introduzione

## Informazioni su questa linea guida

La presente linea guida è il risultato del lavoro di un *panel* di professionisti esperti in epilessie sia per la funzione svolta all'interno del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) sia per il curriculum e le specifiche competenze acquisite. Il nucleo di membri convocati inizialmente dal Consiglio Sanitario della Regione Toscana (CSR)<sup>2</sup> nell'ottobre 2002 ha in seguito coinvolto 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<sup>3</sup> e, in caso di risultato negativo, sono stati individuati singoli studi randomizzati e controllati o studi comparativi non randomizzati utilizzando il database PubMed.<sup>4</sup> 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),<sup>5</sup> dallo Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN),<sup>6</sup> dall'American Academy of Neurology (AAN),<sup>7</sup> dall'American Academy of Pediatrics (AAP),<sup>8</sup> dall'International League Against Epilepsy (ILAE)<sup>9</sup> e dalla Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE).<sup>10</sup> Altri siti web consultati sono stati quelli dell'International Bureau for Epilepsy (IBE)<sup>11</sup> e dell'Associazione Italiana Contro l'Epilessia (AICE).<sup>12</sup>

Una volta raccolte e valutate le prove, gli autori hanno steso una prima versione della linea 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 la linea guida al CSR e nel gennaio 2004 è stata pubblicata e inviata dall'Assessorato per la Sanità della Regione Toscana ai medici, agli infermieri

(\*) Alcuni autori, revisori e collaboratori di queste linee guida svolgono la propria attività in strutture sanitarie, ospedaliere, universitarie o IRCS, 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), Essex (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 finanziario in queste linee guida e le industrie non hanno in nessun modo influenzato le loro scelte e decisioni.

professionali, 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 di coloro che hanno partecipato 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 da discutere nell'ultima riunione plenaria nel giugno 2006 e ha inviato quest'ultima al CSR nel luglio 2006.

La prima e la seconda versione di queste Linee Guida sono state discusse anche tra i medici del *panel* e alcuni pazienti con epilessia, ai quali è stato chiesto di indicare quesiti specifici da sottoporre all'attenzione del gruppo di lavoro e di partecipare alle riunioni. I pazienti, tuttavia, hanno preferito non intervenire in modo ufficiale. La lotta al pregiudizio e allo stereotipo negativo che avvolge ancor oggi i pazienti con epilessia è uno degli obiettivi del nostro lavoro.

La struttura di questa linea guida prevede una prima parte divulgativa nella quale sono fornite le informazioni di base che riguardano l'epilessia, i principi di diagnosi e di trattamento, gli aspetti psico-sociali e l'organizzazione dell'assistenza. Segue una seconda parte dove sono riportate sintesi e raccomandazioni per i vari argomenti trattati. Le informazioni contenute nelle due parti sono spesso complementari e si consiglia la consultazione di entrambe.

## Definizioni

Le crisi epilettiche e l'epilessia sono disturbi neurologici molto frequenti. Si possono verificare a qualsiasi età, ma non sono ugualmente distribuiti 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.<sup>12,14-20</sup>

### Crisi epilettica

Una crisi epilettica è un evento presumibilmente conseguente a un'attività anormale ed eccessiva di un gruppo di neuroni cerebrali. La manifestazione clinica consiste in un fenomeno improvviso e transitorio che è in relazione alle aree cerebrali coinvolte dalla scarica epilettica. Ne derivano 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,<sup>19</sup> sono distinte le crisi autolimitate da quelle continue (stati epilettici, SE). Si devono considerare, inoltre, altre 2 caratteristiche principali:

- **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, ma da preferire, a parziale. La distinzione tra crisi parziali semplici (senza disturbo di coscienza) e complesse (con disturbo di coscienza) non è più consigliata<sup>15,19</sup>
- **crisi generalizzata:** la semiologia iniziale della crisi indica, o è consistente con, un coinvolgi-

mento 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 evolvere verso 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 uno *stroke* 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'alterazione acuta sistemica, metabolica o tossica (per esempio infezioni, neoplasie, *stroke*, traumi cranici, emorragie cerebrali, intossicazioni acute o sospensione di alcol). Sono eventi spesso isolati, ma possono anche verificarsi nuovamente quando la condizione acuta si ripresenta, come per esempio le crisi da sospensione alcolica. Possono anche evolvere in uno SE
- **crisi riflesse:** sono causate da stimoli sensoriali. Crisi epilettiche isolate riflesse possono verificarsi 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 anormale 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 i disturbi o le 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,<sup>16,17</sup> l'epilessia è caratterizzata da crisi epilettiche ricorrenti (2 o più), non provocate da una causa immediatamente identificabile
- **epilessia attiva:** un caso prevalente di epilessia attiva è quello di un paziente che ha avuto per lo meno 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:** un caso prevalente di epilessia in remissione è quello di un paziente in trattamento con FAE senza crisi per 5 o più anni. Si distingue tra remissione in trattamento farmacologico e senza trattamento farmacologico a seconda che il paziente assuma o meno la terapia nel giorno di 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 *consensus* su questa definizione. In genere un paziente con epilessia farmacoresistente ha già provato almeno 2 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: è una sindrome 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 raramente è ipotizzabile un'ereditarietà legata a un singolo gene
- sintomatica: è una sindrome in cui le crisi epilettiche sono il risultato di una o più lesioni cerebrali strutturali accertabili
  - probabilmente sintomatica (criptogenica): è una sindrome in cui si ritiene che le crisi epilettiche siano il risultato di una lesione cerebrale anche se questa non è stata identificata
  - benigna: è una sindrome caratterizzata da crisi epilettiche facilmente trattabili o che non richiedono trattamento e in cui vi è una remissione senza sequele
  - riflessa: è una sindrome 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 dell'epilessie miocloniche progressive assieme alla malattia di Lafora, alla sialidosi eccetera
  - **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

L'elaborazione di un sistema di classificazione delle crisi e delle sindromi epilettiche è uno strumento 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<sup>8</sup> 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,<sup>15</sup> 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 del 2001<sup>19</sup> 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<sup>18</sup>
- 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 (Appendice 1)
- l'asse III riporta la diagnosi sindromica che deriva da una lista di sindromi epilettiche accettate e riconosciute (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 (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-29-19

## Epidemiologia

### Incidenza

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

L'incidenza di epilessia nei paesi industrializzati è compresa tra 24 e 53 per 100.000 con valori d'incidenza cumulativa compresi tra 1,7% e 3,1% all'età di 80 anni.

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.<sup>21-23</sup> Questo tipo di distribuzione è anche tipico delle crisi acute sintomatiche il cui rischio durante la vita è del 3,6%.<sup>24</sup>

Le CF 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.<sup>25</sup>

Riguardo al sesso alcuni studi riportano tassi d'incidenza per le prime crisi e l'epilessia maggiori nel maschio che nella femmina (rapporto maschi-femmine: 1,2-1,7). Vi sarebbero anche alcune differenze nel gruppo etnico rilevate soprattutto per gli SE. Tuttavia molti degli studi effettuati sono troppo complicati da fattori socioeconomici e le reali differenze legate sia al sesso sia al gruppo etnico non sono ancora spiegabili in termini di fattori di rischio specifici per la malattia.<sup>21-23</sup>

La stima dell'incidenza annua degli episodi di SE varia a secondo delle casistiche con valori compresi fra 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.<sup>26-27</sup>

### Prevalenza

La prevalenza è una misura epidemiologica che rappresenta la severità e la cronicità dell'epilessia rispetto alla sua frequenza nella popolazione. Nella maggior parte degli studi la prevalenza durante la vita esprime il numero dei pazienti con epilessia attiva e in remissione.

Nei paesi industrializzati la prevalenza dell'epilessia attiva è compresa tra il 3,5 e 10,7 per 1.000 con un punto di prevalenza compreso tra 3,7 e 8.<sup>21-23</sup>

### Eziologia

L'accertamento dei casi e la conoscenza della malattia varia da paese a paese in relazione al siste-

ma sanitario in cui l'indagine è condotta e nei vari studi la causa della malattia non è sempre riportata poiché essa richiede, comunemente, alcune indagini strumentali non sempre possibili. Per questo i casi d'epilessia attribuibili ai vari fattori eziologici variano considerevolmente secondo il tipo e 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 prenatale o perinatale, a infezioni del sistema nervoso centrale, ad anomalie cromosomiche o anomalie dello sviluppo corticale e disturbi neuroectodermici.<sup>28-29</sup>

In relazione ai fattori genetici bisogna ricordare che il 10% dei soggetti tra i 7 e 19 anni con crisi epilettiche ha una fotosensibilità.<sup>30</sup>

Fino ai 3-4 anni di vita la febbre è la causa che induce più frequentemente crisi epilettiche mentre nell'età adulta e nell'anziano prevalgono i casi sintomatici di traumi e di *stroke*. Analogamente l'aumentata incidenza di crisi epilettiche e di epilessia riportata nei paesi industrializzati nell'anziano è, probabilmente, secondaria all'aumentata incidenza in questa età di malattie cerebrovascolari e degenerative.<sup>21-23</sup> La percentuale di pazienti con crisi dopo uno *stroke* varia dal 2% al 4%, è maggiore nei pazienti che hanno crisi tardive e la malattia cerebrovascolare è la causa più frequente di epilessia dopo i 35 anni.<sup>31</sup>

Si stima che il rischio di sviluppare un'epilessia cronica dopo le CF 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.<sup>28,32-33</sup> Bisogna inoltre ricordare che in età infantile la febbre può essere un fattore scatenante di vere crisi epilettiche, situazione diversa dalle CF.

Negli adulti, invece, fattori di rischio importanti sono l'abuso di alcol o la sua sospensione, le intossicazioni da farmaci o droghe<sup>34</sup> e il trauma cranico. In uno studio di popolazione condotto nel corso di 30 anni in pazienti con trauma cranico non fatale senza precedente 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% nei pazienti con trauma cranico severo. Il maggiore 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 avvallata.<sup>35</sup>

## Prognosi

Il rischio che si verifichi una nuova crisi dopo una prima non provocata non è trascurabile<sup>36-40</sup> anche se i FAE appaiono in grado di ridurre tale rischio.<sup>36</sup> Tuttavia 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.<sup>41</sup> In alcuni casi è possibile anche sospendere il trattamento, ma i fattori di rischio per una ricaduta non sono identificati completamente.<sup>42-44</sup> Ciò che è noto è che vi sono sindromi epilettiche a prognosi buona, altre a prognosi incerta e cattiva e che il numero di pazienti che ha ancora crisi nonostante il trattamento farmacologico è tutt'altro che trascurabile, circa il 30-40% dei casi.<sup>41</sup> Tra i fattori più frequentemente associati allo sviluppo della farmacoresistenza sono considerati la maggiore durata della malattia, la minore età d'insorgenza, l'eziologia e il tipo di sindrome (le epilessie idiopatiche hanno una migliore pro-

gnosi), 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 peggiore prognosi).<sup>45</sup> Il tipo di sindrome ha un ruolo importante anche per quanto riguarda la possibilità di sospendere il trattamento dopo la remissione delle crisi.<sup>28,41-44</sup>

## 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.<sup>16-17</sup> 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.<sup>26-27</sup>

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.<sup>46-47</sup>

**Linee guida  
per la pratica clinica**

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

Nella diagnosi di un paziente con sospetta epilessia vi sono due importanti passi da effettuare. Il primo è stabilire il tipo di crisi presentate dal paziente, il secondo è quello di definirne la causa e l'eventuale inquadramento sindromico.

## 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 insostituibili 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<sup>48-52</sup> e le crisi psicogene possono imitare molto bene una crisi epilettica.<sup>53-57</sup> 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.<sup>58-59</sup> L'Appendice 4 riporta le principali condizioni che possono porre problemi di diagnosi differenziale con l'epilessia.

## Assistere una persona durante una crisi epilettica

Il gruppo di lavoro di questa linea 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 cercare di contenere le convulsioni con forza, il cercare di aprire la bocca durante la fase d'irrigidimento tonico per introdurre qualcosa tra i denti, la somministrazione non necessaria di farmaci eccetera. Per questo motivo nel presente documento sono riassunte nelle raccomandazioni le principali azioni indicate per l'assistenza immediata. E' 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).<sup>60-61</sup>

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 saper descrivere, in seguito, quanto avvenuto. In caso di crisi parziali complesse può essere necessario interagire con la persona allontanandola da luoghi pericolosi e proteggerla finché non ha ripreso coscienza.

L'attivazione dell'emergenza è necessaria se la crisi avviene in corso di una malattia o di un danno cerebrale acuto, se si verificano lesioni, se la crisi dura più a lungo del comune (una crisi tonico-clonica termina entro 2-3 minuti), se le crisi si ripetono e 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 questi eventi, è opportuna una prima valutazione neurologica in urgenza. Ulteriori accertamenti potranno essere richiesti dal neurologo che gestirà il successivo percorso diagnostico e terapeutico.

## 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 miocloniche, 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 la 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, altre notizie da considerare riguardano l'età, la distribuzione circadiana e i fattori scatenanti delle crisi.<sup>62-67</sup>

## Definire il tipo di sindrome e l'eziologia

La diagnosi di una sindrome epilettica può consentire ipotesi sulla prognosi a breve e lungo termine e fornire le basi per lo studio dei fattori eziologici, della storia naturale e del trattamento del disturbo.<sup>28,68-71</sup>

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

- **Petà 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 EEG 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 e di un esame obiettivo generale e neurologico normale sono elementi a favore della diagnosi di un'epilessia idiopatica. Si deve anche ricordare che l'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), 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 inclusa l'eventuale presenza di fattori che possono aver provocato la crisi

## Comunicare la diagnosi

Considerando le difficoltà diagnostiche e classificative è auspicabile che i pazienti con sospetto di epilessia siano valutati fin dall'inizio del percorso diagnostico e terapeutico da un medico esperto in questo tipo di disturbi. Inoltre, in accordo con altre linee guida,<sup>5</sup> 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, il suo trattamento farmacologico, le eventuali precauzioni e i principi legislativi che regolano, per esempio, la sicurezza sul lavoro, la patente di guida eccetera. Anche in questo caso le informazioni ritenute necessarie (e discusse in precedenza insieme ad alcuni pazienti con epilessia) sono riportate in una raccomandazione che, nell'intenzione del gruppo di lavoro della presente linea guida, 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 scelte 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, consigliando, se opportuno, la consultazione di guide per pazienti o siti internet di qualità (per esempio il sito web della ILAE,<sup>9</sup> della LICE,<sup>10</sup> dell'IBE<sup>11</sup> e dell'AICE<sup>12</sup>).

# Esplorazioni neurofisiologiche

## Elettroencefalogramma (EEG)

L'EEG è una tecnica diagnostica diffusamente applicata nei pazienti con il sospetto clinico di crisi epilettiche. L'obiettivo è quello di differenziare questa da altre manifestazioni non epilettiche.<sup>72</sup> Può essere d'aiuto nell'individuare la presenza di un'encefalopatia (metabolica, infettiva, degenerativa) o un difetto di maturazione cerebrale, utili 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.<sup>5</sup>

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<sup>73-74</sup> e pediatrica<sup>75-78</sup> 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.<sup>62,79-80</sup> E' opportuno ricordare che un EEG standard normale non esclude la diagnosi di epilessia.

Nel caso in cui l'EEG standard non sia d'aiuto 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 multipli, durante sonno o dopo deprivazione di sonno.<sup>81-83</sup> Nei bambini la registrazione durante il sonno rappresenta la prassi comune della conduzione dell'esame (in alcuni casi il sonno può essere ottenuto somministrando melatonina o cloralio idrato).

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).<sup>5</sup>

Il valore prognostico dell'EEG standard nel prevedere il rischio di sviluppo d'epilessia dopo una prima crisi è alto.<sup>84</sup> Nei bambini, l'EEG mostra anomalie con maggior frequenza rispetto agli adul-

ti.<sup>85</sup> La presenza di anomalie generalizzate si associa a un maggior rischio di ricaduta, rispetto alla presenza di anomalie focali.<sup>86</sup>

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.<sup>72</sup> 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 e considerato di secondaria importanza rispetto ad altri fattori clinici. 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.<sup>42-43,87-89</sup>

## 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) o EEG ambulatoriale (dinamico). Se le crisi non sono frequenti ed è difficile registrarle in modo spontaneo, possono essere effettuate manovre di induzione fisiogene o psicogene (riduzione dei farmaci, deprivazione del sonno, suggestione).<sup>72,90</sup>

L'applicazione del LTVEM è essenziale per la selezione prechirurgica delle epilessie farmacoresistenti.<sup>20,91</sup>

## 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. I potenziali evocati, soprattutto sensitivi (PES), sono utilizzati per determinare l'eccitabilità corticale (per esempio le epilessie miocloniche progressive, EPM, e alcune epilessie parziali idiopatiche) e individuare aree corticali d'interesse funzionale (definizione dell'area sensitivo-motoria). La stimolazione magnetica transcranica (SMT) è applicata nello studio dell'eccitabilità corticale e nella determinazione della dominanza emisferica per il linguaggio. La magnetoencefalografia (MEG) si sta rivelando utile nello studio della localizzazione dei focolai epilettici, soprattutto di quelli 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.<sup>92</sup>

## 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.<sup>93</sup>

# Immagini cerebrali

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

Le metodiche morfologiche che trovano applicazione nei pazienti con epilessia comprendono la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM).

La TC consente la diagnosi di un processo espansivo neoplastico ed è in grado di mettere in luce anomalie vascolari (per esempio aneurismi o malformazioni arterovenose) tramite le acquisizioni di angiografia TC. Data la velocità d'acquisizione delle immagini, la TC è la metodica di scelta nelle situazioni acute con pazienti meno collaboranti. La sensibilità di questa metodica è alta nel rilevare la presenza di calcificazioni parenchimali come quelle riscontrabili nella sclerosi tuberosa, nelle infezioni da *citomegalovirus* o in alcune malattie metaboliche.<sup>28,94-97</sup>

Nella valutazione di anomalie vascolari o in caso di sospetti processi espansivi è necessaria l'indagine dopo la somministrazione di un mezzo di contrasto per via endovenosa.

La RM è la metodica di scelta nella valutazione delle sindromi epilettiche per la sua alta sensibilità anche se a fronte di una specificità non elevatissima. Utilizzando opportune sequenze e spessori delle sezioni, la RM può identificare alcune lesioni strutturali non individuate dalla TC. Esse includono molti casi di sclerosi mesiale temporale, un numero significativo di displasie corticali e un piccolo numero di altre lesioni come i gliomi a basso grado di malignità del lobo temporale e gli angiomi cavernosi.<sup>28,49,62,98-104</sup>

La RM permette di individuare la tipologia dello sviluppo corticale, lo stato della mielinizzazione durante l'età dello sviluppo e le sue alterazioni sia di maturazione sia conseguenti a danni vascolari, infiammatori, tossici, metabolici o genetici.

La spettroscopia in RM permette di valutare la presenza di marcatori metabolici del *pool* neuronale (NAA), del *pool* delle membrane (Cho) e del *pool* gliale (mI). È stato segnalato che alcuni pazienti epilettici, rispetto a una popolazione di controllo, hanno una riduzione dei valori medi di NAA e un incremento dei valori di Cho con conseguente diminuzione del rapporto NAA/Cho più creatina. Tale dato probabilmente indica disfunzione e gliosi. La spettroscopia protonica, nell'ambito dell'epilessia del lobo temporale, può contribuire alla definizione della lateralità del focus epilettico e all'identificazione della patologia bilaterale. La spettroscopia con altri metaboliti quali il glutammato, il GABA e altri neurotrasmettitori sono oggetto di studio.

La RM funzionale (RMf) consente di valutare l'eventuale attivazione o deattivazione metabolica di aree corticali eloquenti attraverso la somministrazione di paradigmi specifici. L'impiego nell'epilessia è quello di valutare la funzionalità e la topografia di varie aree corticali in pazienti candidati alla chirurgia.<sup>28,98,103-104</sup>

## Metodiche funzionali

La tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) e la tomografia a emissione di positroni (*Positron Emission Tomography*, PET) sono due metodiche funzionali che dovrebbero essere utilizzate nei pazienti con epilessia solamente quando vi è un'indicazione chirurgica.

Gli studi intercritici con SPECT non consentono una localizzazione affidabile della zona epilettogena, mentre ciò si ottiene in modo accurato iniettando il tracciante in corso di crisi.

Per quanto riguarda la PET, nonostante sia possibile impiegare numerosi traccianti radioattivi, al momento attuale solo gli studi intercritici effettuati con fluoro-desossiglucosio (FDG) e flumazenil si sono dimostrati utili al fine di localizzare il focolaio epilettogeno.<sup>92,104</sup> Molto poco si conosce circa il valore di queste metodiche in termini di costi e benefici.<sup>105</sup>

# Indagini di laboratorio e genetica

## 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 creatininkinasi (elevati nel caso di una crisi tonico-clonica, 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.<sup>49,62,106</sup>

In un soggetto con una prima crisi epilettica, dovrebbe essere eseguita una rachicentesi solo nel sospetto di una meningite o di un encefalite.<sup>107-108</sup> 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 di cui l'epilessia può essere il sintomo.

## Indagini cromosomiche e genetiche

In un soggetto con epilessia l'esecuzione del cariotipo o di più avanzate tecniche genetiche è indicata 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.<sup>28,109</sup>

Nelle epilessie idiopatiche, dove è ipotizzata un'eziologia genetica, viene segnalato un maggior rischio di sviluppo di epilessia per i fratelli di un probando affetto nell'ordine del 3-5%, rispetto al rischio cumulativo della popolazione generale dell'1-2%. Il rischio per un nuovo nato da un genitore con epilessia idiopatica è nell'ordine del 4-6%, 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%.<sup>29</sup>

In questi anni lo studio di genetica molecolare ha permesso di individuare mutazioni geniche in rare forme di epilessia idiopatica con trasmissione mendeliana e in alcune gravi forme sintomatiche di encefalopatia epilettica quali le EPM o in varie malformazioni epilettogene della corteccia cerebrale. L'aggiornamento, in continua evoluzione, sulle localizzazioni cromosomiche, sui geni individuati nelle epilessie idiopatiche, nelle EPM, nelle malformazioni corticali e un capitolo relativo alle anomalie cromosomiche associate all'epilessia, possono essere consultati nel sito della LICE, Commissione genetica.<sup>10</sup>

# Neuropsicologia

La valutazione neuropsicologica non è essenziale per la diagnosi di crisi epilettiche o di epilessia, tuttavia può rivelarsi utile o anche necessaria in relazione a specifici eventi che intervengono nel corso della vita di tali pazienti. Nell'esecuzione di ciascuna valutazione non si può prescindere dalle notizie che riguardano le crisi, la sindrome epilettica e la terapia in corso.<sup>110-118</sup>

## Valutazione del livello cognitivo globale

Una valutazione del livello cognitivo globale può essere necessaria nel caso in cui si debba obiettare un giudizio di disabilità. In quest'ambito sono utilizzati test cosiddetti "di livello", volti alla valutazione del livello cognitivo generale. 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.<sup>117</sup>

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-R 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 sec 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.<sup>110-112</sup>

## Valutazione dei disturbi soggettivi di rilevanza clinica

Il disturbo più spesso lamentato dai pazienti con epilessia è quello di memoria che in molti casi è più propriamente un disturbo di memoria di lavoro o di recupero dell'informazione, con buo-

na 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.<sup>110-112</sup> Esistono test specifici standardizzati volti alla valutazione dei vari tipi di memoria (a breve e lungo termine, verbale e visiva).

## Valutazione delle competenze cognitive lobarì

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 perichirurgica consta sia dell'esame esteso delle funzioni strumentali sia di un esame di livello cognitivo. 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 deve essere effettuata ricorrendo al test di Wada.<sup>20,91</sup>

L'esame neuropsicologico in funzione della chirurgia è anche condizionato dalla necessità di valutare le variazioni indotte dall'intervento chirurgico.<sup>116,118</sup>

## 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. Questa ha lo scopo di stabilire un livello di funzionamento sulla base del quale confrontare un eventuale cambiamento legato a fattori inerenti il paziente (età cronologica, fase di sviluppo, livello di plasticità del sistema nervoso centrale al momento dell'insorgenza dell'epilessia) e l'epilessia (patologia 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 sviluppi lenti, in ritardo o atipici e intervenire tempestivamente per ridurre le eventuali disabilità. Alcuni standard per la valutazione neuropsicologica del bambino sono stati proposti all'interno del gruppo di studio di neuropsicologia della LICE.<sup>10</sup> Le prove forniscono informazioni sul funzionamento intellettuale e sulle funzioni cognitive di base (memoria, attenzione, percezione, linguaggio, abilità spaziali, calcolo), prerequisiti e funzioni di supporto degli apprendimenti.

## Terapia farmacologica

I FAE sono impiegati nella terapia dell'epilessia allo scopo d'impedire la ricorrenza delle crisi epilettiche. Hanno, quindi, un ruolo nel prevenire un sintomo e non nel curare la malattia. Fino alla fine degli anni '80 erano disponibili 6 principali FAE: carbamazepina, etosuccimide, fenobarbital, fenitoina, primidone e acido valproico. L'efficacia dei FAE tradizionali non è la stessa per ogni tipo di crisi ma, in genere, quando utilizzati in modo appropriato, circa il 50% dei pazienti di nuova diagnosi riesce a ottenere il controllo completo delle crisi immediatamente dopo l'inizio del trattamento e un ulteriore 10-20% raggiunge la remissione dopo una o più variazioni della posologia o dopo aver cambiato il tipo di FAE. Il 30-40% dei pazienti, dunque, è resistente al trattamento con i FAE tradizionali.<sup>41</sup> L'utilizzo di un FAE è condizionato oltre che dall'efficacia anche dalla tollerabilità. Per i FAE tradizionali sono note varie reazioni avverse. Alcune sono correlate direttamente alla dose impiegata (per esempio sedazione, vertigini, disturbi cognitivi) e recedono con la riduzione della posologia o con la sospensione, altre sono legate alle caratteristiche genetiche e biologiche del paziente (per esempio reazioni allergiche cutanee, tossicità epatica e sul midollo osseo) e altre ancora sono correlate alla dose cumulativa assunta nel tempo (per esempio effetti cosmetici e iperplasia gengivale, osteomalacia). Esistono poi reazioni avverse ritardate nel tempo che possono essere legate sia al FAE sia all'ospite (per esempio la teratogenesi e la carcinogenesi).

Un altro fattore che deve essere considerato nella scelta di un FAE è il tipo di farmacocinetica che ne condiziona la maneggevolezza. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina e primidone sono metabolizzati a livello epatico e sono induttori del citocromo P450 (CYP) mentre l'acido valproico è un inibitore. Una terapia di combinazione con altri farmaci metabolizzati attraverso la stessa via (per esempio contraccettivi orali, anticoagulanti orali, calcio antagonisti, antibiotici e chemioterapici) può ridurre l'efficacia antiepilettica o variare la tollerabilità, rendendo necessario un aggiustamento della dose giornaliera assunta.

Possono essere interessati dai processi d'induzione e inibizione enzimatica anche gli steroidi sessuali e la vitamina D. Di conseguenza, alcuni disturbi sessuali, del ciclo riproduttivo e del metabolismo osseo segnalati come più frequenti nei pazienti con epilessia potrebbero essere correlati all'uso cronico dei FAE.

Queste limitazioni nella tollerabilità e nella maneggevolezza dovrebbero essere sempre considerate nella scelta della terapia soprattutto nei pazienti a particolare rischio come i bambini, i pazienti con deficit intellettivo, le donne nelle varie fasi del ciclo riproduttivo e gli anziani.

Dall'inizio degli anni '90 sono stati sviluppati e messi in commercio 10 nuovi FAE: felbamato, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato, vigabatrin e zonisamide (non disponibile sul mercato italiano alla data di stesura di queste linee guida). Il presupposto per l'utilizzo dei nuovi FAE è quello di aumentare l'efficacia e quindi di ridurre il numero di pazienti farmaco-resistenti o di aumentare la tollerabilità del trattamento.<sup>119-122</sup>

Le presenti linee guida intendono fornire agli operatori le prove riguardo al presupposto sopracitato, allo scopo di facilitare la scelta della "migliore" terapia per i pazienti con epilessia nelle

diverse condizioni. A questo proposito le recenti linee guida sulla monoterapia iniziale proposte dall'ILAE<sup>13</sup> riassumono le variabili da considerare nel seguente modo:

- **variabili legate al tipo di FAE:** efficacia e/o *effectiveness* (misura impiegata negli studi clinici che considera sia l'efficacia sia la tollerabilità), eventi avversi dose dipendenti, reazioni idiosincrasiche, tossicità cronica, teratogenicità, cancerogenicità, farmacocinetica, potenziale d'interazione, tipo di formulazione
- **legate al paziente:** fattori genetici, sesso, età, terapie associate, malattie associate, copertura assicurativa, benessere relativo, capacità a deglutire pillole/comprese
- **non specifiche:** disponibilità del farmaco, costo dei FAE

Nell'interpretazione degli studi una delle maggiori difficoltà riguarda la mancanza di un disegno sperimentale orientato sulla sindrome. Si assiste spesso negli RCT al raggruppamento di pazienti con crisi simili o apparentemente simili, ma con differenti tipi di sindromi. Di conseguenza alcune misure legate all'efficacia o all'inefficacia e al peggioramento possono essere difficili da valutare.

Considerando come punto qualificante del presente lavoro di revisione della letteratura la maggior aderenza possibile alla pratica clinica, sono sintetizzati di seguito i principali processi decisionali utilizzati nel definire l'indicazione alle varie scelte terapeutiche. Sono riportati solo gli studi sui farmaci principali, tenendo comunque conto dell'approvazione o meno all'utilizzo in circostanze specifiche in seguito alle limitazioni emerse dopo l'immissione sul mercato.

## Quando iniziare una terapia antiepilettica

Non esistono regole rigide che indichino se e quando iniziare una terapia antiepilettica. La decisione deve tenere conto sia dei rischi derivanti dalla probabilità che altre crisi possano presentarsi sia dei possibili effetti tossici legati all'uso dei FAE. Fattori psicologici e sociali devono essere attentamente valutati. E' necessario fornire al paziente (o ai genitori in caso di minore) tutte le informazioni del caso, coinvolgendolo in modo determinante in questo processo decisionale.

## Probabilità di ricorrenza dopo una prima crisi

Vari studi sono stati condotti per calcolare il rischio di una seconda crisi dopo una prima crisi tonico-clonica non provocata. La variabilità dei risultati osservati e alcuni possibili problemi metodologici non consentono di formulare stime assolute del suddetto rischio. Alcuni autori hanno osservato che la probabilità di avere una nuova crisi entro il quinto anno è del 30% nelle epilessie idiopatiche e del 45% nelle forme remote sintomatiche. 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%).<sup>37-41</sup>

Uno studio 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 FAE. Tuttavia posticipare il trattamento dopo una seconda crisi non condiziona la probabilità del verificarsi di una terza crisi.<sup>36</sup>

## Primo farmaco da utilizzare nelle crisi a inizio focale (parziali e tonico-cloniche secondariamente generalizzate)

Il primo studio clinico considerato di classe I che ha confrontato 4 FAE tradizionali (fenitoina, carbamazepina, primidone, fenobarbital) in pazienti adulti di nuova diagnosi (pazienti in cui per la prima volta si decide di trattare farmacologicamente l'epilessia) è stato eseguito nel 1985.<sup>123</sup> In questo studio la *retention analysis* ha dimostrato che fenobarbital, fenitoina e carbamazepina hanno un rapporto di efficacia-tollerabilità non significativamente diverso nel controllare le crisi tonico-cloniche mentre il primidone è meno tollerato. Nel trattamento delle crisi parziali, carbamazepina e fenitoina sono migliori di fenobarbital e di primidone.

In uno studio successivo, anch'esso eseguito in pazienti di nuova diagnosi, il valproato è stato confrontato alla carbamazepina. E' stato osservato che valproato e carbamazepina erano egualmente efficaci nel controllare le crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate. La carbamazepina, tuttavia, era significativamente più efficace del valproato nel controllare le crisi parziali.<sup>124</sup>

Le recenti linee guida della ILAE<sup>13</sup> considerano carbamazepina e fenitoina farmaci efficaci per il trattamento in monoterapia dei pazienti affetti da crisi a inizio focale di nuova diagnosi e quindi di riferimento per gli altri farmaci. Il valproato è, invece, da considerarsi "probabilmente" efficace in queste evenienze.

Per alcuni dei nuovi FAE sono stati eseguiti studi clinici in pazienti di nuova diagnosi in cui il nuovo farmaco è stato confrontato a un farmaco tradizionale che, nella maggior parte dei casi, era la carbamazepina (meno frequentemente il farmaco di confronto era: fenitoina, lamotrigina e valproato).

Gli studi clinici effettuati con gabapentin,<sup>125-127</sup> lamotrigina,<sup>126-132</sup> oxcarbazepina,<sup>133-136</sup> topiramato,<sup>137-138</sup> e levetiracetam<sup>139</sup> hanno mostrato un'efficacia uguale a quella del farmaco di riferimento ma quasi sempre una migliore tollerabilità. Vi sono, tuttavia, alcune differenze e vari gruppi di esperti, e in particolare il *panel* delle linee guida ILAE,<sup>13</sup> considerano questi studi di classe inferiore, poiché non rispondono a alcuni requisiti ritenuti qualificanti per l'assegnazione a una classe più alta di LDP.

Sulla base di queste considerazioni, fenobarbital, gabapentin, levetiracetam (lo studio è ancora in corso di pubblicazione), lamotrigina, oxcarbazepina e topiramato sono stati considerati nella presente linea guida farmaci "probabilmente" efficaci nella monoterapia iniziale nei pazienti adulti di nuova diagnosi affetti da epilessia a inizio focale e pertanto da utilizzare come alternativa.

In età evolutiva (minore di 16 anni), il farmaco di scelta potrebbe essere l'oxcarbazepina, in quanto l'unico studio di classe I effettuato<sup>135</sup> ha mostrato, rispetto alla fenitoina, una migliore *effectiveness* e un'uguale efficacia.

Nell'anziano (età maggiore di 60 anni) gli studi suggeriscono una maggiore *effectiveness* di lamotrigina<sup>127-128</sup> e gabapentin<sup>127</sup> rispetto alla carbamazepina.

Considerando anche i dati delle revisioni Cochrane pubblicate,<sup>140-147</sup> la scelta della terapia iniziale, soprattutto in popolazioni speciali come quella del bambino e dell'anziano, con questo tipo d'epilessia dovrebbe, comunque, tener presente delle specifiche variabili del farmaco e del paziente.

## Epilessie focali benigne dell'età evolutiva (sindromi epilettiche focali idiopatiche)

In questo tipo di sindromi non è stata rilevata superiorità fra fenobarbital, carbamazepina e valproato o nessun trattamento e l'utilizzo di un farmaco dovrebbe essere considerato solo in soggetti con crisi frequenti o durante la veglia o quando le crisi comportino seri problemi psicologici e di gestione all'interno della famiglia.<sup>148-150</sup> I farmaci di scelta in queste sindromi sono carbamazepina e valproato.<sup>28</sup> Il valproato è da preferire in quanto è stato raramente segnalato il rischio d'aggravamento dell'epilessia.<sup>151-152</sup>

## Primo farmaco da utilizzare nelle crisi generalizzate (sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche)

Carbamazepina e fenitoina non sono efficaci nel trattamento delle crisi di assenza e delle crisi miocloniche e sono poco efficaci per il trattamento delle crisi tonico-cloniche che si presentano nel contesto dell'epilessia mioclonica giovanile. In letteratura vi sono pochi studi controllati relativi all'efficacia dei vecchi e nuovi FAE nelle specifiche sindromi di epilessia generalizzata idiopatica. Vi sono, invece, alcune osservazioni secondo le quali, nelle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche, alcuni farmaci possono aggravare la frequenza o l'intensità delle crisi d'assenza e miocloniche. Questo è stato osservato per carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalin, vigabatrin e tiagabina.<sup>13,28,122-123,151-154</sup> Il valproato è efficace su tutti i tipi di crisi epilettiche generalizzate. L'etosuccinimide è efficace per il trattamento delle crisi di assenza ma non delle crisi tonico-cloniche generalizzate.<sup>155-156</sup> Anche la lamotrigina è efficace per il trattamento delle crisi d'assenza<sup>157-158</sup> e, solamente in base agli studi d'efficacia e tollerabilità, questo farmaco può essere considerato assieme a valproato e etosuccinimide di prima scelta nei bambini con assenze di prima diagnosi.<sup>159-160</sup>

Sempre in base a criteri d'efficacia e tollerabilità sono potenzialmente efficaci nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile: clonazepam, lamotrigina, levetiracetam, topiramato e valproato.<sup>15,160</sup> Il levetiracetam ha avuto di recente l'indicazione in questa sindrome ma, fra i potenziali candidati, non sono emerse prove che lo indichino come farmaco di prima scelta.

Nel trattamento dell'epilessie con crisi tonico-cloniche generalizzate dell'adulto (sempre in base a criteri d'efficacia e tollerabilità) sono potenzialmente efficaci: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato e valproato; del bambino: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, topiramato e valproato. Fra questi potenziali candidati, nell'adulto e nel bambino, non vi sono prove che indichino uno di questi farmaci come di prima scelta e, in questi studi, non è quasi mai riportata la classificazione sindromica.<sup>15,121,160</sup>

Considerando gli studi disponibili, nonostante non vi siano prove certe che indichino il valproato come farmaco di prima scelta nelle epilessie generalizzate idiopatiche, la valutazione degli esperti lo considera tale per l'accertato ampio spettro d'azione ed efficacia su tutti i tipi di crisi (assenze, crisi miocloniche e tonico-cloniche) presenti in questo tipo di pazienti.<sup>153,160</sup> Anche in questo caso, tuttavia, la scelta deve tener conto delle variabili legate sia al tipo di farmaco sia di paziente.

## Epilessie generalizzate sintomatiche

Nella sindrome di West, per quanto sia riportata un'evoluzione favorevole spontanea in un piccolo gruppo di pazienti, una terapia precoce e personalizzata è quasi sempre necessaria per ottenere il controllo delle crisi e delle anomalie parossistiche EEG. I farmaci più efficaci sono considerati gli steroidi e il vigabatrin. Alcuni pazienti, inoltre, possono rispondere positivamente al trattamento con valproato, benzodiazepine, lamotrigina, alte dosi di piridossina, topiramato, zonisamide.<sup>28</sup> La carbamazepina, invece, potrebbe aggravare il quadro clinico.<sup>161</sup>

Per l'utilizzo di steroidi sono in uso vari schemi terapeutici, sia per quanto riguarda il tipo sia la dose e la durata del trattamento. Sono stati pubblicati, tuttavia, solo pochi studi comparativi. In uno studio in doppio cieco<sup>162</sup> l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), ad alte dosi per un ciclo di 2 settimane, si è dimostrato superiore a 2 settimane di prednisone mentre uno studio precedente<sup>163</sup> non aveva trovato tale differenza. La percentuale di risposta (cessazione degli spasmi) è simile sia in pazienti trattati con alte dosi di ACTH (150 UI m<sup>2</sup>/die) sia con basse dosi (20-30 UI die) se si combinano i risultati degli studi di Hrachovy<sup>164</sup> e Yanagaki<sup>163</sup> che riportano valori di cessazione degli spasmi nei due regimi terapeutici rispettivamente del 79,5% e 76,5%. Nei due studi anche la percentuale di recidiva non varia molto in base alla dose somministrata. L'efficacia dipende anche dalla durata del trattamento.<sup>165-166</sup>

Il vigabatrin è efficace negli spasmi infantili di ogni eziologia, come dimostrato da uno studio in doppio cieco vs placebo.<sup>167</sup> Nei pazienti con sclerosi tuberosa la risposta con tale farmaco è superiore alla terapia con steroidi.<sup>168</sup>

La percentuale di soppressione degli spasmi nei casi di nuova diagnosi senza precedente ritardo psicomotorio dipende dalla eziologia. Il vigabatrin è efficace nel 90% dei casi con sclerosi tuberosa e displasia corticale focale e nel 70% dei casi criptogenici. In questa popolazione la percentuale di successo raggiunge il 100% se si aggiungono gli steroidi ai pazienti che non rispondono al vigabatrin in monoterapia.<sup>168-172</sup> Tuttavia la durata del trattamento con vigabatrin dovrebbe essere limitata per i possibili effetti del farmaco sul campo visivo.<sup>173-174</sup> Alcune segnalazioni suggeriscono una possibile efficacia del vigabatrin anche per trattamenti inferiori o uguali ai 6 mesi.<sup>175</sup> Si tende attualmente a consigliare un trattamento non più lungo di 6 mesi nei pazienti *responders* al vigabatrin mentre i non *responders* dovrebbero variare la terapia a corticosteroidi nell'arco di 3 settimane.<sup>28</sup>

Nella sindrome di Lennox-Gastaut il trattamento farmacologico è generalmente insoddisfacente ed è spesso necessaria una politerapia a causa della presenza di più tipi di crisi. Le benzodiazepine, soprattutto il clobazam ma anche il nitrazepam e il valproato, sono i farmaci consigliati dalla maggior parte degli autori<sup>28,176-177</sup> Il valproato è efficace nelle assenze. Le benzodiazepine sono efficaci in tutti i tipi di crisi, tuttavia l'efficacia è spesso transitoria (tolleranza) e questo obbliga a utilizzare questi farmaci per brevi periodi alternativamente con altri. Inoltre le benzodiazepine possono causare eccessiva sedazione e aggravare l'epilessia.<sup>28</sup> Solo per pochi nuovi farmaci ci sono prove d'efficacia come terapia aggiuntiva.<sup>122</sup> La lamotrigina è efficace su molti tipi di crisi,<sup>178-179</sup> ma potrebbe aggravare le crisi miocloniche.<sup>28,154</sup> Il topiramato è efficace nel ridurre i *drop attacks* e le crisi motorie,<sup>180-181</sup> il felbamato si è dimostrato efficace ma è utilizzabile solo in casi selezionati a causa del maggior rischio di grave tossicità.<sup>182-183</sup> La stimolazione vagale (*Vagal Nerve Stimulation*, VNS),<sup>28</sup> terapie

immunomodulatorie<sup>184-185</sup> e molti tipi di dieta, inclusa la dieta chetogena,<sup>186</sup> sono stati utilizzati ma non esistono studi controllati. Alcuni pazienti possono essere considerati per interventi chirurgici di resezione di una lesione sottostante localizzata<sup>187</sup> o di callosotomia.<sup>188</sup>

Nella sindrome di Dravet (epilessia mioclonica severa dell'infanzia) sembrano avere una qualche efficacia: fenobarbital, valproato, benzodiazepine e topiramato.<sup>28,189</sup> In uno studio di classe II è stato proposto l'uso di stiripentolo, che è un inibitore del P450, in associazione al clobazam; stiripentolo potrebbe agire aumentando la concentrazione di 4'-idrossinorclobazam, un metabolita attivo del clobazam.<sup>190</sup> Fenitoina, carbamazepina e lamotrigina possono aggravare le crisi.<sup>154</sup> Per il trattamento delle crisi della sindrome di Landau-Kleffner (Landau-Kleffner Syndrome, LKS, o afasia epilettica acquisita) e l'*Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep* (ESESS) è stato suggerito il trattamento con ACTH o corticosteroidi per lunghi periodi (maggiori di 3 mesi). Come alternative sono da considerare le benzodiazepine, valproato ed etosuccimide.<sup>28</sup> In alcuni casi selezionati è riportata la possibile efficacia delle immunoglobuline (IgG)<sup>192</sup> e del trattamento chirurgico attraverso resezioni subpiali.<sup>193</sup>

## Crisi non classificabili

Se le crisi tonico-cloniche non sono classificabili come generalizzate primarie o secondariamente generalizzate viene consigliato di iniziare il trattamento con il valproato. Le crisi non classificabili possono essere considerate focali sintomatiche o probabilmente sintomatiche se iniziano dopo i 25 anni. In tale caso possono essere utilizzati la carbamazepina o altri farmaci indicati su questo tipo di crisi.

## Che cosa fare se il primo farmaco è inefficace

La probabilità di non rispondere alla terapia iniziale dipende da molti fattori, ma, soprattutto, varia in relazione alla sindrome di cui il paziente è affetto. In caso di mancata risposta al primo farmaco una discreta percentuale di pazienti trae giovamento da una monoterapia con un altro farmaco antiepilettico oppure dall'aggiunta di un nuovo farmaco alla terapia precedente.<sup>119-120,122,194-196</sup> Non vi sono studi controllati che confrontino queste due opzioni, ma la maggioranza degli esperti preferisce provare una seconda monoterapia con un altro farmaco di prima scelta in caso di inefficacia del primo farmaco.<sup>153</sup> Dopo il fallimento di una seconda monoterapia l'accordo su cosa fare è minore. Alcuni preferiscono provare una terza monoterapia mentre altri optano per l'aggiunta di un altro farmaco (biterapia). Anche riguardo a questo punto non sono stati trovati studi controllati che confrontassero direttamente le varie terapie d'associazione nella pratica clinica e la scelta, nel singolo caso, si basa prevalentemente su considerazioni circa il tipo di sindrome epilettica e i meccanismi d'azione, le caratteristiche farmacocinetiche e di tollerabilità dei farmaci da associare. È opportuno ricordare, a questo proposito, che politerapie molto pesanti e sedative possono causare un peggioramento delle crisi.<sup>28</sup>

Nelle forme di epilessia sintomatica, con crisi parziali o secondariamente generalizzate, oltre che

i tradizionali FAE (carbamazepina, fenitoina, valproato e fenobarbital) tutti i nuovi farmaci (felbamato, gabapentin, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato, vigabatrin, zonisamide) hanno mostrato una certa efficacia rispetto al placebo come terapia d'associazione.<sup>122,197-206</sup> L'analisi comparativa dei vari studi RCT e delle metanalisi non ha rilevato differenze significative tra i vari FAE, anche se sono stati osservati importanti *trend* a favore di alcuni di essi.

La presenza di differenti effetti collaterali e l'assenza di chiare prove di una differente efficacia precludono la possibilità di formulare indicazioni su quale farmaco preferire in aggiunta a una precedente monoterapia. Bisogna tuttavia sottolineare che, per il maggior rischio di reazioni avverse idiosincrasiche gravi, il vigabatrin<sup>173</sup> e il felbamato<sup>183</sup> devono essere usati solo in casi particolari.

E' infatti oggi noto che il vigabatrin causa una riduzione concentrica dei campi visivi in circa un terzo dei pazienti trattati che è sempre irreversibile, anche se asintomatica nella maggior parte dei casi. Attualmente l'uso del vigabatrin è limitato agli spasmi infantili della sindrome di West.

Il trattamento con il felbamato è stato invece associato ad anemia aplastica e a epatotossicità con un'incidenza calcolata rispettivamente di 1 su 5.000 e 1 su 26.000 pazienti trattati.<sup>183</sup> Anche se alcuni dati più recenti suggeriscono una minore incidenza di tali gravi reazioni l'uso del felbamato è, attualmente, limitato ai pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut nei quali tutte le altre opzioni siano inadeguate o non tollerate e quando si ritenga che il rischio degli effetti avversi sia giustificato dai possibili vantaggi.

Le epilessie generalizzate idiopatiche sono controllate da una monoterapia con il valproato in una elevata percentuale di casi. Nell'epilessia con assenze tipiche dell'infanzia, le assenze sono ben controllate dal solo valproato in circa il 90% dei casi. Nel caso di persistenza delle assenze può essere provata una terapia d'associazione con etosuccimide,<sup>207</sup> lamotrigina<sup>158</sup> o clonazepam.<sup>208</sup>

Nelle epilessie con crisi tonico-cloniche generalizzate il topiramato è risultato efficace come terapia aggiuntiva.<sup>209</sup> Oltre al topiramato i farmaci più affidabili in queste sindromi sembrano essere lamotrigina,<sup>210-211</sup> levetiracetam e zonisamide.<sup>160</sup>

Non ci sono studi controllati per altri tipi di opzioni farmacologiche, soprattutto per quanto riguarda le varie combinazioni tra i FAE in specifiche sindromi epilettiche.

## Farmaci generici

Accanto ai prodotti commercializzati dalle varie industrie farmaceutiche (generatori) per alcuni FAE sono presenti sul mercato prodotti generici che riportano il nome della denominazione comune internazionale (DCI) e sono formulati in modo da soddisfare criteri standardizzati di "essenziale similarità" rispetto al prodotto originale.<sup>212</sup> Tuttavia, la bioequivalenza di questi prodotti potrebbe essere diversa dal prodotto originale ed esiste una notevole carenza d'informazioni sulle prestazioni dei farmaci generici nella popolazione generale. Sono disponibili in letteratura alcune valutazioni farmacoeconomiche nelle quali si suggerisce che i possibili costi derivanti dalla gestione di aggravamento della patologia o degli effetti avversi associati alla sostituzione di prodotti originali con generici sarebbero superiori al risparmio derivanti dai prezzi più contenuti dei generici. Tali stime non sono, tuttavia, considerate affidabili non essendo disponibili prove adeguate sui pos-

sibili effetti negativi della sostituzione.<sup>213</sup> E' peraltro un dato oggettivo che differenze nel prezzo tra un originatore e un generico possono essere sostanziali anche se talvolta l'introduzione in commercio di generici conduce a una riduzione del prezzo dello stesso originatore.

Sulla base di queste considerazioni abbiamo ritenuto utile riassumere alcune raccomandazioni espresse dal gruppo di studio della LICE<sup>9</sup> che il *panel* di queste linee guida condivide.

## Dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici

Il dosaggio dei livelli plasmatici dei FAE è largamente utilizzato anche se alcuni dati di letteratura indicano che questa tecnica, in una popolazione relativamente ampia di pazienti epilettici, non determina apprezzabili vantaggi sia in termini di miglior controllo clinico sia di minori effetti collaterali.<sup>214</sup> Ciò non dimostra, tuttavia, l'inutilità del controllo in particolari sottopopolazioni di pazienti. In generale possiamo ritenere che il dosaggio dei FAE è certamente utile per la valutazione della *compliance* e per documentare i sintomi di tossicità di un farmaco, ma anche in altre specifiche situazioni che includono la necessità di conoscere eventuali variazioni della farmacocinetica legate alla presenza di patologie epatiche e renali, alla gravidanza e a particolari stadi della crescita.<sup>215</sup>

## Interruzione della terapia

I pazienti che, in corso di trattamento con FAE, non hanno crisi possono essere considerati candidati a una graduale sospensione della terapia. Non è tuttavia stabilito dopo quanto tempo quest'eventualità può essere presa in considerazione anche se sono opzioni proponibili sia l'interruzione precoce (dopo 2 anni senza crisi) sia tardiva (dopo 5 anni senza crisi). Una revisione metanalitica indica che nei bambini, particolarmente se il paziente ha crisi parziali e ha un EEG alterato, è opportuno aspettare 2 anni o più senza crisi prima di sospendere la terapia.<sup>44</sup> In presenza di crisi generalizzate, nella popolazione pediatrica come nell'adulto, non ci sono prove sufficienti per stabilire quando proporre la sospensione e con quale velocità.<sup>88-89</sup>

Sono stati condotti vari studi per indagare il rischio di avere nuovamente crisi e per individuare eventuali fattori predittivi che possano consentire di stabilire, nel singolo caso, la percentuale di tale rischio. Una valutazione metanalitica mostra che circa i due terzi dei pazienti che sospendono il trattamento rimangono liberi da crisi. La maggior parte delle ricadute si verifica durante o subito dopo la sospensione. Nel 50% dei casi queste si verificano entro i primi 6 mesi e, nella grande maggioranza dei casi, entro il primo anno successivo alla sospensione.<sup>44</sup> I fattori più rilevanti associati alla più alta probabilità di ricaduta sono:

- una storia di crisi generalizzate tonico-cloniche
- il trattamento con più di un FAE
- pazienti che hanno avuto una o più crisi dopo l'inizio della terapia
- una storia di crisi miocloniche
- presenza nella storia di sole crisi parziali che non hanno mai generalizzato

- storia di crisi neonatali
- durata di trattamento maggiore di 10 anni

Un fattore che, viceversa, è associato a una probabilità di ricaduta più bassa è l'assenza di crisi per più di 5 anni.<sup>44,88-89,216</sup> Meno chiaro è il ruolo dell'EEG durante la sospensione.<sup>42-44,87-89</sup>

Sulla base degli studi analizzati risulta che la decisione di sospendere o meno la terapia antiepilettica e la scelta del momento in cui procedere alla sospensione dovrebbero essere prese in accordo con il paziente dopo aver discusso tutti gli aspetti.

# Altre opzioni farmacologiche e terapie alternative

## Stimolazione vagale (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 e in adolescenti di età maggiore ai 12 anni con crisi parziali refrattarie ai FAE. Successivamente il suo uso è stato esteso anche a pazienti con forme farmaco resistenti di epilessia generalizzata sintomatica.

Una revisione metanalitica conclude che la VNS appare una modalità di trattamento per le crisi parziali efficace e tollerata. Gli eventi avversi associati al trattamento (abbassamento della voce, tosse, dolore, parestesie e dispnea) appaiono ragionevolmente tollerati e i *drop out* non sono frequenti. Gli eventi avversi tipici dei FAE come l'atassia, le vertigini, la stanchezza, la nausea e la sonnolenza non sono statisticamente associati al trattamento.<sup>217</sup>

## Dieta chetogena

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

In studi retrospettivi non controllati<sup>218-219</sup> si è osservato che una percentuale compresa tra il 60% e il 75% dei bambini con epilessia farmaco resistente trattati con la dieta in aggiunta alla terapia farmacologia ha mostrato una riduzione delle crisi maggiore del 50%. Uno studio prospettico su 150 bambini ha recentemente confermato l'efficacia della dieta mostrando che il 32% dei bambini ottiene una riduzione delle crisi in più del 90% dei casi dopo 6 mesi e il 27% continua a godere di tale effetto dopo un anno di trattamento.<sup>220</sup>

Tuttavia questa procedura è causa 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 e altre.<sup>220-221</sup> Per tale motivo si ritiene indispensabile un'attenta valutazione delle procedure e una sorveglianza continua da parte di personale esperto.

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.<sup>222</sup>

## Farmaci immunomodulanti e plasmateresi

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 immunitario. 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 ciclofosfamide, alte dosi d'IgG per via venosa o della plasmateresi. 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'indicazioni, come l'utilizzo delle IgG nella sindrome di West, nella sindrome di Lennox Gastaut,<sup>185</sup> nella LKS<sup>192</sup> o nella sindrome di Rasmussen,<sup>223</sup> 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 svolge un ruolo significativo nella regolazione dell'eccitabilità neuronale, nell'inizio, nel mantenimento e nella 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 FAE. Tuttavia gli effetti clinici di questi farmaci sono controversi.

Una revisione di metanalisi conclude che il trattamento con flunarizina ha un effetto debole sulla frequenza delle crisi ma è gravato da un alto tasso d'interruzione per effetti avversi e che non esistono prove convincenti per l'uso di nimodipina e nifedipina nei pazienti con crisi epilettiche resistenti ai classici anticonvulsivanti.<sup>224</sup>

## Acetazolamide

L'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.<sup>225</sup>

## Stimolazione visiva

Nelle epilessie fotosensibili le crisi possono essere indotte da stimoli fottici dell'ambiente.<sup>30</sup> 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 ad esordio occipitale.<sup>28</sup> 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.<sup>58</sup> 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.<sup>226</sup> Occhiali con vetri polarizzati si sono dimostrati efficaci nei casi più severi.<sup>227</sup>

## Stimolazione magnetica transcranica (SMT)

Il rationale 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 TMS sulla frequenza delle crisi è lieve e di breve durata.<sup>228</sup>

## 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 metodica.<sup>229</sup>

## 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.<sup>230</sup>

## Marijuana

La dimostrazione dell'efficacia antiepilettica della marijuana in alcuni modelli sperimentali di epilessia<sup>231</sup> ha suggerito l'utilizzo di tale sostanza nell'uomo. Nonostante alcuni studi non controllati abbiano indicato che questo cannabinoide possa esercitare un effetto antiepilettico attualmente i dati disponibili per stabilire la reale efficacia nei pazienti con epilessia non sono sufficienti.<sup>232</sup>

## 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.<sup>223</sup> Anche per questa opzione, dunque, sono necessari studi clinici controllati che utilizzino un'appropriata popolazione di controllo.

## Vitamine

Il supplemento dietetico di acido folico è raccomandato nella donna con epilessia in prospettiva di una gravidanza per ridurre il rischio di spina bifida nel concepito ed è consigliato, 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.<sup>234</sup> Sono necessari ulteriori studi per definire, specialmente, l'utilità dei supplementi di vitamina D per prevenire l'osteomalacia, di folati per prevenire il rischio vascolare mediato dall'iperomocitemia associata ai FAE e il ruolo della vitamina E e della tiamina per migliorare le funzioni cognitive.

## Chirurgia delle epilessie

La chirurgia delle epilessie è definita come qualsiasi intervento neurochirurgico che ha come obiettivo primario il miglioramento dell'efficacia del trattamento farmacologico dell'epilessia o la risoluzione della stessa. In presenza di crisi controllate dalla terapia farmacologica l'indicazione a un intervento neurochirurgico può essere considerata in caso di lesione cerebrale potenzialmente evolutiva. Nel bambino, considerando la maggiore aspettativa di vita e l'impatto distruttivo della malattia sullo sviluppo neurocognitivo, gli interventi di lesionectomia possono essere presi in considerazione, previa un'attenta valutazione neurologica e neuropsicologica, anche in caso di lesioni non evolutive. Seguendo questi concetti per alcuni tumori causa di epilessia, come i gliomi di basso grado, l'indicazione prevalente è quella di continuare la terapia medica, se efficace nel controllare le crisi, e di verificare nel tempo tramite la RM se il tumore ha ancora caratteristiche di evolutività.

Per conseguire l'obiettivo di trattare chirurgicamente l'epilessia resistente ai farmaci è necessario identificare la zona epilettogena da cui originano le crisi e 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 sarà di lesionectomia; se l'area epilettogena include una superficie di tessuto cerebrale limitrofo, la chirurgia sarà di lesionectomia più cortectomia.

Solo se non appare possibile o non completamente ottenibile la sua esatta localizzazione, possono essere utilizzate procedure chirurgiche alternative che comprendono la callosotomia anteriore, posteriore o totale, le resezioni multiple subpiali, gli interventi di stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS).

In accordo con stime conservative viene considerato che almeno 1,7 su 100.000 abitanti potrebbe essere candidato a un intervento di cortectomia o di lesionectomia. 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.<sup>20,91,235-239</sup> 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<sup>237</sup> 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 seguire un corso scolastico. Meno definibili in termini di prove sono le percentuali di successi delle resezioni extratemporali e, soprattutto, delle procedure chirurgiche alternative<sup>238-243</sup>

### Indicazioni generali per la selezione dei pazienti con epilessia intrattabile, potenziali candidati alla chirurgia

Non c'è un preciso accordo circa la selezione dei candidati a un intervento di chirurgia per l'epilessia. In questo devono essere considerate la frequenza, il tipo e la severità delle crisi e l'im-

patto del ripetersi delle crisi sulla qualità della vita. Le crisi parziali sono di più difficile trattamento di quelle tonico-cloniche. La frequenza di crisi parziali può variare, da paziente a paziente, da poche al mese o alla settimana a plurigiornaliere. Anche le diverse manifestazioni cliniche possono variare. 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 e sociali. I requisiti che devono essere considerati sono:

- la presenza di un'epilessia parziale (con crisi focali o secondariamente generalizzate) con crisi che interferiscono con le attività quotidiane o con le funzioni lavorative
- la presenza nel bambino di un'encefalopatia epilettica
- la 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, sia come monoterapia sia in combinazione, appropriati per la sindrome epilettica. I farmaci dovrebbero essere utilizzati fino al limite della tolleranza e dovrebbero essere tenuti sotto controllo i livelli plasmatici allo scopo di valutare la *compliance*
- l'età del paziente preferibilmente compresa tra 1-60 anni, ma possono esservi eccezioni al di sopra di questo limite
- la durata della malattia. Negli adulti la durata di malattia non dovrebbe essere inferiore a 2 anni; nelle situazioni acute di pericolo per la vita è accettabile una durata più breve ma sufficiente per 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 sul cervello, particolarmente in certi stadi cruciali dello sviluppo
- la possibilità d'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.

## Valutazione pre chirurgica

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

- l'anamnesi familiare e personale, l'esame neurologico e psichiatrico, la ricerca accurata dei segni e sintomi inter-ictali/ictali, la valutazione degli EEG intercritici e delle neuroimmagini con lo scopo di stabilire la diagnosi di epilessia e di classificarla. Il tipo di epilessia può influenzare le successive indagini ed essere chiarito da esse
- la localizzazione elettrofisiologica della zona epilettogena attraverso la registrazione di tipici episodi ictali 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 natura epilettica o meno 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 eccetera) devono essere prese in considerazione quando vi è discordanza tra i dati non invasivi o quan-

do è necessario un grado di precisione maggiore e questo non sia ottenibile con metodiche non invasive

- l'identificazione del tipo, della localizzazione anatomica e dell'estensione morfologica e strutturale di un'eventuale lesione che corrisponda alla zona epilettogena. Sono indispensabili immagini cerebrali di alta qualità e la RM appare la modalità d'indagine d'elezione
- la documentazione di qualsiasi deficit funzionale e dei deficit potenziali che possono essere rilevati dalle seguenti procedure: test neuropsicologici appropriati, PET, RMf eccetera. In particolari pazienti potrebbe essere utile ottenere una transitoria inattivazione di regioni cerebrali attraverso l'utilizzo di farmaci (per esempio test selettivi con amobarbital intracarotideo ai fini della valutazione della dominanza emisferica per il linguaggio e per mettere in luce disturbi di memoria lateralizzati)<sup>20,91</sup>

## Approcci chirurgici specifici

Differenti tipi di crisi richiedono differenti procedure chirurgiche. Gli interventi possibili sono i seguenti:

- resezione della zona epilettogena. L'estensione della resezione è determinata dalla concordanza tra le neuroimmagini e i dati clinici, neuropsicologici e neurofisiologici. Sono possibili interventi di lesionectomia volti a rimuovere lesioni isolate come i tumori o le malformazioni congenite vascolari se identificate come la sede di origine delle crisi. Se le crisi originano da aree circostanti la lesione sono indicati interventi di lesionectomia allargata (lesionectomia più cortectomia)
- interventi di lobectomia parziale o totale temporale. 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) poiché le crisi originano da una zona circoscritta che può essere rimossa senza danneggiare funzioni superiori come quelle della memoria, del linguaggio e della motricità
- interventi di lobectomia parziale o totale extratemporale
- interventi chirurgici per rimuovere (emisferectomia o emisferotomia anatomica) o isolare (emisferotomia funzionale) 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 severo, 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 include la parziale o totale sezione del corpo calloso. Le indicazioni comprendono crisi toniche, tonico-cloniche, atoniche che comportino cadute e frequenti lesioni
- altre metodiche utilizzabili in particolari situazioni includono gli interventi per determinare DBS di varie strutture sottocorticali e di radiochirurgia

Un'accurata analisi istopatologica deve essere effettuata sui pezzi operatori per poter indicare una prognosi 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. La terapia antiepilettica precedentemente assunta dovrebbe essere mantenuta stabile per almeno 12 mesi nei bambini e per 24 mesi negli adulti. Dopo l'intervento la sospensione della terapia antiepilettica non è sempre possibile.

## Crisi epilettiche acute

Le CF sono il disturbo neurologico più frequente nell'infanzia.<sup>25</sup> Al pari di queste le crisi epilettiche indotte da un danno acuto cerebrale hanno anch'esse un'alta incidenza e, nonostante l'eziologia vari notevolmente con l'età, le cause più frequenti sono il trauma e lo *stroke*, seguite nell'ordine dalle cause legate all'assunzione di alcol, farmaci e droghe (abuso e sospensione), dalle infezioni del sistema nervoso centrale, dalle alterazioni metaboliche, dalle neoplasie cerebrali e dall'ipossia-ischemia.<sup>24</sup>

Una CF, o una crisi acuta, può rimanere isolata o evolvere verso uno SE. I principali protocolli terapeutici prevedono, se le crisi tendono a ripetersi, oltre che 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 pronò a produrre crisi spontanee).<sup>244</sup>

## Convulsioni febbrili

Con il termine 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 o associata ad anomalie neurologiche post critiche, fra le quali più frequentemente una paresi post critica (paralisi di Todd). 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<sup>28,245-248</sup>

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+).<sup>249</sup>

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 anche al primo episodio di CFS in un bambino 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 il ricovero è, invece, opportuno e deve essere considerata attentamente l'esecuzione di una rachicentesi a scopo diagnostico nel

sospetto di una meningite o di un'encefalite, soprattutto nei bambini di età inferiore ai 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.<sup>245-248</sup>

In caso di CFC, data la grande variabilità di condizioni sottese a questo evento, va previsto il ricovero ospedaliero. Una CF che sia stata interrotta farmacologicamente nei primi 15 minuti va considerata, in termini di appropriatezza del ricovero, al pari di una CFC. 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.<sup>250-251</sup>

Nella maggior parte dei casi la decisione circa l'esecuzione dei vari accertamenti, di laboratorio, EEG o neuroimmagini, 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<sup>107-108</sup>

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.<sup>251-252</sup>

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 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.<sup>248</sup>

Il rischio di evoluzione verso l'epilessia viene stimato attorno all'1-1,5 % dei soggetti con CFS,<sup>245</sup> 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%.<sup>248,253</sup> 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, quali fenobarbital e acido valproico, è efficace nel prevenire le recidive.<sup>244-245</sup> Esistono, peraltro, controindicazioni a tale somministrazione, quali la scarsa *compliance*, aspetti economici e psicologici e soprattutto i possibili effetti collaterali dei farmaci che potrebbero essere tali da superare i benefici del trattamento. Anche la terapia intermittente con diazepam somministrata all'esordio della febbre potrebbe essere efficace nel prevenire le recidive. In questo caso, comunque, non sono inevitabili moderati effetti collaterali (transitoriamente lieve atassia, agitazione o sonnolenza; raramente depressione respiratoria, bradicardia o ipotensione).<sup>254-256</sup>

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 ma il farmaco consigliato è il valproato utilizzato alla dose di 20-30 mg/Kg/die in 2-3 somministrazioni.<sup>257</sup> Anche se il fenobarbital è sicuramente efficace,<sup>244-246</sup> in questa situazione il suo uso è sconsigliato in quanto potrebbe causare disturbi cognitivi.<sup>258</sup> Non sono invece efficaci carbamazepina e fenitoina.<sup>244-245</sup> Non è dimostrato che l'uso di farmaci 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.<sup>244,259</sup>

## Crisi epilettiche associate al 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 severo (con perdita di coscienza prolungata o amnesia, ematoma intracranico o contusione encefalica dimostrata alla TC o con frattura ossea depressa).<sup>35</sup> Nei modelli sperimentali alcuni FAE proteggono dall'instaurarsi dei danni cerebrali causati dalle crisi epilettiche<sup>260</sup> 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 severo 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),<sup>261-266</sup> ma non di crisi tardive. Sembra, inoltre, che la profilassi con FAE non abbia alcun effetto sulla mortalità e sulla successiva disabilità neurologica.<sup>267-268</sup> I problemi metodologici degli studi su quest'argomento sono molti ed è difficile estrapolare 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 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 troppo 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.<sup>267</sup> 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).

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 preferisce utilizzare, nella gestione della fase acuta del trauma cranico grave, la sedazione profonda con anestetici (per esempio midazolam o propofol) 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.<sup>269</sup> 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 crisi epilettiche. In questi pazienti 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 ritenuti essere più epilettogeni dei gliomi 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. Le prove disponibili suggeriscono che l'uso profilattico di FAE non porta benefici sostanziali mentre gli effetti avversi causati dai FAE 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 su questa specifica popolazione. Inoltre il sottogruppo di pazienti a più alto rischio di crisi non è sempre distinguibile dall'insieme di tutti i pazienti.<sup>270</sup>

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.<sup>271</sup> 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 tendono 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.<sup>272</sup> In considerazione di queste osservazioni alcuni consigliano di utilizzare FAE di più recente introduzione con minori potenzialità d'interazione farmacocinetica. Tuttavia, non sono state trovate prove sufficienti che rispondessero a specifici quesiti d'efficacia e tollerabilità per i nuovi FAE nei pazienti con tumori.

## 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.<sup>31</sup> 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 incertez-

ze vi sono riguardo la 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, della fenitoina o di altri FAE appare quasi sempre citato nei protocolli terapeutici. Per quanto riguarda la preeclampsia e l'eclampsia alcune revisioni metanalitiche<sup>273-275</sup> 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 cardiaci, ma anche di altro tipo, 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.<sup>276</sup>

Dei pazienti con malattie metaboliche croniche, quelli con uremia hanno il maggior rischio di crisi epilettiche. In questi pazienti la gestione della terapia antiepilettica può essere difficile e fenomeni d'intossicazione o d'inefficacia legati alle variazioni dei livelli plasmatici dei farmaci e della loro quota libera non sono rari. Le crisi epilettiche sono meno frequenti in corso di malattie epatiche. Si possono verificare come conseguenza di alterazioni metaboliche acute, come l'ipoglicemia, o di alterazioni della coagulazione che possono causare emorragie intracraniche. Con bassi livelli di albumina la quota libera di alcuni FAE (fenitoina e valproato) può essere più elevata; mancano tuttavia studi controllati circa i farmaci da preferire in queste situazioni.

L'iponatremia grave (<125 mEq/dl) acuta è probabilmente la più importante alterazione ionica che può indurre crisi epilettiche.<sup>277-278</sup> 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.<sup>279</sup> Alcuni antiepilettici, soprattutto oxcarbazepina, possono causare iponatremia acuta e crisi epilettiche.<sup>280</sup>

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 autonomi con sudorazione, ansietà, tremore e ottundimento della coscienza. L'iperglicemia non chetotica può essere associata a crisi epilettiche focali che possono evolvere verso un'epilessia parziale continua.<sup>281-282</sup> 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. Sia gli stimolanti prescritti come uso terapeutico sia illeciti possono essere causa di crisi e, alcune volte, di SE.<sup>34</sup> 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.<sup>283</sup> Oltre a farmaci, droghe e alcol, le crisi epilettiche possono essere causate anche da alcune sostanze, come i contrasti iodati, utilizzate nella diagnostica. Una revisione metanalitica<sup>244</sup> 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, causando un aumento della pressione intracranica. In base a queste osservazioni è stato suggerito che i FAE dovrebbero essere utilizzati come profilassi in questi pazienti. Il fenobarbital si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di crisi nella malaria cerebrale tuttavia i risultati di una revisione metanalitica<sup>284</sup> 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.<sup>285</sup>

Al pari delle CF, del trauma cranico grave e della craniotomia tutte le crisi acute che si verificano nelle situazioni precedentemente discusse possono essere prevenute dall'uso di antiepilettici, 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.

# Gli stati epilettici (SE)

## Inquadramento clinico

Lo SE è considerato un'emergenza medica che richiede interventi terapeutici tempestivi per ridurre il significativo rischio di morte e danni neurologici permanenti a esso associati.

Come per le crisi epilettiche, gli SE sono classificati in base alla presenza o meno 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.<sup>14,19,286-287</sup>

Uno dei principali problemi 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.<sup>288</sup> 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, per 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.<sup>289</sup>

Un altro problema è rappresentato dalla necessità di stabilire quanto le crisi debbano durare prima che sia ritenuto opportuno di trattarle farmacologicamente. Basandosi sul fatto che una singola crisi tonico-clonica raramente dura più di 5 minuti<sup>50</sup> e sulla prove emerse 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”.<sup>290</sup>

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.<sup>16,17</sup> 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 più breve ha il principale scopo di enfatizzare il fatto che le crisi epilettiche prolungate possono avere un alto rischio di complicazioni e necessitano, di conseguenza, di un tempestivo ed efficace trattamento.<sup>291-296</sup> E' opportuno specificare, tuttavia, che non è necessario trattare in modo aggressivo tutti gli SE, poiché ciò potrebbe portare a un uso inappropriato di farmaci associati a pericolose complicazioni (come eccessiva sedazione, complicanze cardio-circolatorie e respiratorie eccetera). Per esempio uno SE di assenza o parziale, convulsivo o non convulsivo o gli SE che si verificano in pazienti con precedente diagnosi di epilessia richiedono un diverso approccio rispetto allo SEGC.<sup>297</sup>

Vanno, inoltre, distinti almeno 3 gruppi di condizioni 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.

La seconda 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.

La terza 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 prevede quasi sempre l'utilizzo di benzodiazepine e altri farmaci a dosi non aggressive.<sup>298-299</sup>

## Protocolli terapeutici per il trattamento degli SE

L'approccio terapeutico è diverso a seconda del tipo di SE, delle caratteristiche del paziente e dell'eziologia sottostante. Nei vari protocolli riportati in letteratura è sottolineato che lo SEGC deve essere affrontato con i criteri dell'emergenza.<sup>300</sup> E', tuttavia, ammesso che le strategie terapeutiche consigliate per gli SEGC siano valide anche negli altri tipi di SE, ma che per quanto riguarda la scelta dei farmaci, la loro posologia e i tempi di somministrazione, debba essere valutato in ogni singolo caso il rapporto rischi-benefici degli interventi. Per esempio è accertato che gli SE di assenza non hanno le stesse caratteristiche dell'emergenza degli SEGC e che negli SE dei pazienti con epilessia generalizzata con assenze e mioclonie il valproato dovrebbe essere il farmaco di scelta da affiancare alle benzodiazepine.<sup>301</sup> Quest'ultime sono considerate farmaci utili e sicuri per il pronto intervento<sup>251-252,294,302-307</sup> 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.<sup>308</sup>

Prevalentemente empirico è, anche, il trattamento delle crisi e degli SE neonatali dove mancano studi adeguati e dove la presenza di fattori particolari legati a quest'età rende l'interpretazione dei segni clinici e delle modificazioni fisiopatologiche del tutto peculiari.<sup>309</sup> Anche il trattamento degli SEGC nei bambini è per lo più, se non completamente, basato su indicazioni derivate da studi sull'adulto e i vari protocolli proposti utilizzano estrapolazioni verso il basso del dosaggio dei farmaci da utilizzare.<sup>310</sup> Questo appare spesso non corretto per un numero di ragioni che includono l'ampia variabilità del peso corporeo presente in quest'età, il differente metabolismo e le modalità utilizzate nel somministrare i farmaci (per esempio l'uso delle benzodiazepine per via rettale).<sup>301,304-305</sup>

Per praticità clinica, ma anche con il supporto di dati neurofisiopatologici, è frequentemente utilizzata una divisione di diagnosi e terapia in 3 scenari<sup>28,34,286,311-312</sup> corrispondenti a 3 successive fasi temporali e di risposta alla terapia:

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

## SE iniziale (primi 20-30 minuti)

Misure generali:

- assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare ossigeno
- valutare e tenere sotto controllo la condizione cardio-circolatoria (pressione arteriosa e ECG); 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 denutrizione (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<sup>28,312</sup>
- 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

Trattamento farmacologico:

- lorazepam (0,05-0,1 mg/Kg, velocità massima 2 mg/min, ripetibile dopo almeno 10 minuti)
- diazepam (0,1 mg/Kg nell'adulto, velocità 10-20 mg con tasso d'infusione di 2-5 mg/min e 0,25-0,5 mg/kg nei bambini; (gel) rettale 30 mg)
- midazolam (0,15-0,2 mg/kg) intramuscolare

Osservazioni:

- tra lorazepam e diazepam, lorazepam sembra essere la scelta preferibile<sup>294,306-307</sup>
- midazolam è disponibile solo in ospedale. E' possibile per questo farmaco la somministrazione per via intramuscolare, rettale e per bocca con siringa e catetere.<sup>303-305</sup> Alcune esperienze sul bambino suggeriscono anche la possibilità della somministrazione intranasale di midazolam ma è possibile che il trattamento non sia efficace se è presente un'infezione delle vie respiratorie superiori<sup>252</sup>
- non somministrare mai per via intramuscolare lorazepam o diazepam perchè, a differenza di midazolam, questi farmaci non sono idrosolubili e l'assorbimento sarebbe notevolmente ritardato. Il diazepam per via rettale rappresenta lo standard per il trattamento al di fuori dell'ospedale delle convulsioni e degli SE febbrili del bambino<sup>251</sup> e delle crisi premonitrici.<sup>307</sup> La preparazione in gel rettale (Diatat®) non è in commercio in Italia
- 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 come il valproato.<sup>313-314</sup> Se il paziente era già in trattamento con antiepilettici è consigliabile ripristinare la terapia precedentemente in corso. In caso di crisi di nuova insorgenza ricordare che valproato è il farmaco di scelta nei pazienti con sindromi epilettiche generalizzate ed è da preferire quando non sia possibile determinare il tipo di sindrome

- se il paziente non riprende coscienza, valutare, tra le altre possibili cause, la possibilità di uno SENC;<sup>315-316</sup> effettuare un EEG e passare alla fase successiva

## SE definito (da 20-30 minuti a 60-90 minuti)

Misure generali:

- stabilire la causa dello SE
- continuare il controllo cardiocircolatorio e respiratorio, 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 (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 (15-30 mg/kg, infusione in almeno 5 min seguita da 1-2 mg/Kg/ora in infusione continua)

Osservazioni:

- nell'adulto fenitoina è considerato il farmaco di scelta.<sup>300,311-312</sup> Ricordare che la fenitoina non deve essere diluita (ma soprattutto mai somministrata in soluzione glucosata), deve essere infusa utilizzando un accesso venoso indipendente (questo deve essere un grosso vaso per ridurre il rischio di flebite), è controindicata in presenza di blocco atrioventricolare (AV) o grave ipotensione. Il profarmaco fosfenitoina (Proaurantin®), che è considerato avere meno controindicazioni, non è in commercio in Italia
- fenobarbital per via venosa è meno utilizzato ma è previsto, anche, in alcuni protocolli di trattamento del neonato e del bambino<sup>309,312,317-320</sup>
- l'efficacia del valproato è meno verificata e, probabilmente, sono necessarie dosi di almeno 25-45 mg/Kg.<sup>321</sup> Può essere la scelta preferibile in caso di ipotensione e condizioni cardiocircolatorie instabili.<sup>313-314</sup>

## SE refrattario (dopo 90 minuti)

Questa fase del trattamento 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.<sup>322</sup>

Trattamento farmacologico:

- tiopental (5-7 mg/kg in 20 sec seguiti da 50 mg ogni 2-3 minuti 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 minuti 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 fino a 1 mg/kg/h per almeno un'ora)

Osservazioni:

- il trattamento con barbiturici è più standardizzato, ma il midazolam potrebbe essere più maneggevole (anche se non è dimostrata una diversa prognosi tra i diversi trattamenti).<sup>323-325</sup> Alcuni anestesisti segnalano che il propofol potrebbe causare manifestazioni motorie non epilettiche che potrebbero essere confuse con crisi.<sup>326</sup> Tuttavia non esistono studi di confronto e la scelta tra queste 3 opzioni dipende dall'esperienza dell'operatore
- 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*.<sup>325</sup> Ci sono, tuttavia, poche prove a favore di questa indicazione<sup>327</sup> e 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 dopamina con una dose in base alla risposta e alla funzionalità renale (generalmente dose iniziale tra 2 e 5 mg/kg/min che può essere aumentata a più di 20 mg/kg/min in caso di ipotensione severa). 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 dopodiché, tenendo sempre sotto controllo l'EEG, si può iniziare una graduale sospensione del farmaco anestetico in 6 ore tramite riduzione del 20%/ora dell'iniziale tasso d'infusione. Se ricompaiono le crisi riprendere l'infusione e rivalutare il piano di trattamento e il possibile ricorso ad altre soluzioni terapeutiche (lidocaina, anestetici gassosi eccetera)<sup>328-329</sup>
- alla dimissione dalla terapia intensiva il rianimatore deve concordare con il neurologo il successivo piano di assistenza

# Epilessia nelle donne

## Epilessia e ormoni sessuali

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 all'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 stesse. Da rilevare, tuttavia, che non vi sono studi che mostrano che modificare l'equilibrio ormonale sia realmente vantaggioso per la gestione terapeutica delle donne con epilessia.<sup>330-332</sup>

E' stato segnalato, inoltre, che l'epilessia e il suo trattamento sono associati più frequentemente che nella popolazione generale a disturbi ormonali e della fertilità.<sup>333</sup>

## Contracezione

Gli estroprogestinici comunemente impiegati a scopo contraccettivo non determinano, in genere, un aggravamento dell'epilessia. Esiste, tuttavia, il problema della ridotta efficacia anticoncezionale dovuta alla possibile induzione del metabolismo epatico da parte dei FAE su i contraccettivi orali (CO). 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 CO possono ridurre in modo significativo i livelli plasmatici di lamotrigina
- FAE per cui non è dimostrata una interazione: acido valproico, benzodiazepine, etosuccimide, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, vigabatrin, zonisamide<sup>334-336</sup>

Con la prima categoria di FAE è necessario utilizzare estroprogestinici ad alto dosaggio di etinilestradiolo (≥50 mcg) oppure metodi contraccettivi alternativi come, per esempio, i metodi di barriera e gel spermicidi, i dispositivi intrauterini al rame, i sistemi intrauterini liberanti levonorgestrel nella cavità uterina e il medrossi progesterone acetato (Depo Provera®). 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 in queste pazienti 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 ipoestrogenismo utilizzando i progestinici).

## 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, tempi 72 ore, massimo 120 ore, efficacia 88%)
- schema di Yuzpe o contraccezione post coitale (dose di 0,10 mg etinilestradiolo + 0,50 mg levonorgestrel ripetuto dopo 12 ore, tempi 72 ore, massimo 120 ore, efficacia 75%)
- IUD al rame, tempi 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 esistendo studi specifici sul tema, anche il WHO non specifica l'impiego di FAE come limite all'efficacia del preparato.

## Gravidanza

Per tutti i FAE tradizionali sono segnalate potenzialità teratogene. Le malformazioni maggiori riportate comprendono la spina bifida, le malformazioni cardiache e del massiccio facciale, ma non vi sono indicazioni precise sulla specifica potenzialità teratogena dei singoli farmaci. Il valproato sembra, comunque, il farmaco più frequentemente associato a spina bifida e il suo uso in gravidanza viene sconsigliato. Anche le politerapie sembrano avere un maggiore rischio malformativo e, nei bambini nati, sembrano associate a misure di esito peggiori per alcuni test neuropsicologici e di sviluppo. 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.<sup>337</sup>

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

Tutti i protocolli pubblicati contengono l'indicazione di somministrare acido folico (ma sulla posologia esiste estrema discordanza, da 0,4 a 5 mg/die) almeno da 3 mesi prima del concepimento e per tutto il primo trimestre allo scopo di ridurre il rischio di spina bifida.<sup>338-339</sup> 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 assumeva i FAE in questa 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 allo scopo di rilevare precocemente eventuali malformazioni fetali (le forme più gravi di spina bifida, cardiopatie congenite e alterazioni del massiccio facciale possono essere individuate in utero mediante controlli ecografici mirati e la valutazione dell'andamento dell'alfa-fetoproteina) in modo che possano essere prese decisioni tempestive che riguardino la prosecuzione della gravidanza.

Durante l'andamento della gravidanza è necessario tener presente che in questo periodo si rilevano variazioni importanti sulla 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 – alle variazioni di peso della madre e 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 chiarito, ma il rilievo di un'alta incidenza in questi neonati 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.<sup>331</sup>

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 si consiglia di utilizzare un dosaggio doppio, cioè 48 mg.

Non esistono controindicazioni all'espletamento del parto per vie naturali. Il parto cesareo trova indicazione come protezione per il nascituro solo laddove si abbia 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 utilizzare in caso di parto cesareo. Non esistono studi che dimostrino rischi maggiori di crisi con un tipo di procedura rispetto l'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 una interruzione volontaria di gravidanza in età gestazionale avanzata, non esistono controindicazioni documentate all'utilizzo di prostaglandine per uso locale.

## 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.<sup>340-342</sup> Pertanto si può assumere che il nascituro è costantemente esposto, in utero, a un livello farmacologico plasmatico terapeutico. La concentrazione del farmaco nel latte è invece inferiore a quella plasmatica, a eccezione della lamotrigina i cui livelli plasmatici durante la gravidanza possono mostrare un decremento significativo, tornando, poi, ai valori pregravidici in breve tempo.<sup>342</sup> In questo caso 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.

Dalla 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 eventi avversi, in genere irritabilità o sonnolenza, nel lattante. I FAE considerati a maggior rischio di tali eventi sono: fenobarbital, benzodiazepine e lamotrigina.

## 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.

Un'altra condizione da tenere sotto controllo nelle donne in menopausa è l'osteoporosi/osteomalacia. Alcuni studi hanno segnalato che l'assunzione di FAE induttori e dell'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 interferenze 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. L'uso del cerotto di estrogeni è sconsigliato alle donne con epilessia mentre non sembra vi siano sostanziali controindicazioni per l'utilizzo di bifosfonati.<sup>344</sup>

## 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 della stessa età e stato socioeconomico.<sup>47,345</sup> 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 allo scopo di poter individualizzare la terapia in relazione alle caratteristiche della malattia sistemica e della varia tipologia dei farmaci assunti<sup>336</sup> (Appendice 5).

Un altro dei problemi più importanti nei pazienti con epilessia coinvolge le caratteristiche dell'anestesia da approntare quando, per una qualsiasi ragione, questi si debbano sottoporre a un intervento chirurgico. I testi d'anestesia<sup>346</sup> 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 in quanto 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 benzodiazepine. Ciò permette, tra l'altro, di evitare situazioni che possono aumentare il rischio di crisi epilettiche, come la privazione di sonno. Durante l'operazione bisogna considerare che potrebbe essere necessario un rimpiazzo dei liquidi con cristalloidi, colloidi, sangue e plasma. In conseguenza i livelli ematici dei FAE possono diminuire e può aumentare il rischio di crisi nel post operatorio. Pertanto nei pazienti con epilessia di più difficile controllo il risveglio andrebbe previsto in una terapia intensiva o subintensiva.

Riguardo al tipo di anestesia da consigliare 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.<sup>347</sup> In alcuni casi è segnalata solo la comparsa di anomalie epilettiche all'EEG o di attività motorie *seizure-like*.<sup>348</sup> 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.

# Disturbi psichiatrici ed epilessia

## Comorbidità psichiatrica in epilessia

Molti studi, seppure con alcune riserve legate alla metodologia impiegata, sembrano confermare che la prevalenza dei disturbi psichiatrici è superiore nei pazienti con epilessia rispetto alla popolazione generale.<sup>349-350</sup>

I disturbi depressivi sono ritenuti più frequenti in soggetti con epilessia e gli episodi di depressione maggiore, insieme alle terapie a essa correlate, rappresenterebbero un fattore di rischio 6 volte maggiore per la comparsa di crisi epilettiche.<sup>351</sup> Rispetto alla popolazione generale anche il rischio di suicidio è più alto nei pazienti con epilessia (in alcuni studi fino ad 8 volte più alto per l'epilessia in generale e fino a 24 volte per l'epilessia del lobo temporale).<sup>352</sup>

La relazione tra epilessia e psicosi è 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 rispetto alla popolazione generale<sup>353</sup> mentre l'opinione per cui vi sarebbe una relazione antagonista tra epilessia e schizofrenia sembrerebbe dimostrata anche da studi epidemiologici.<sup>354</sup> Di recente, inoltre, è stato riconsiderato il fenomeno della psicosi che si accompagna alla normalizzazione forzata dell'EEG.<sup>355</sup>

L'idea di una personalità peculiare della persona con epilessia, caratterizzata dallo stereotipo di vischiosità, perseverazione, bradipsichismo, disturbi del linguaggio, povertà dell'eloquio e reazioni esplosive è criticata. Attualmente 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.<sup>356</sup>

Anche i bambini e gli adolescenti con epilessia sembrano avere un tasso più alto di disturbi mentali, la cui entità resta, comunque, mal definita.<sup>357</sup> La tipologia di questi disturbi è estremamente varia. Essa include soprattutto l'iperattività (spesso associata a sintomi quali distraibilità, ridotta capacità attentiva, labilità d'umore) seguita da disturbi dell'umore e disturbi 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.<sup>358</sup>

## Utilizzo di farmaci psicotropi in pazienti con epilessia

Molti farmaci psicotropi sono considerati capaci d'indurre crisi epilettiche,<sup>34,359</sup> 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 includono quella di seguire il paziente regolarmente, di non aumentare troppo velocemente la posologia, di utilizzare la dose

minima efficace, di 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)<sup>336</sup> per evitare fenomeni di tossicità e ricorrere, quando necessario, alla determinazione dei livelli plasmatici dei FAE.

In genere si ritiene che quasi tutti gli antidepressivi possano abbassare la soglia convulsivante. Gli inibitori selettivi del *reuptake* di serotonina sembrano più sicuri dei tricilici (clomipramina) in questo senso. Il bupropione, la maprotilina sembrerebbero gli antidepressivi con maggiore attività proconvulsivante e, sebbene 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 l'aloiperidolo e la flufenazina siano i meno epilettogeni, mentre la clorpromazina sarebbe la più epilettogena. Tra gli antipsicotici atipici dovrebbe essere evitata, o somministrata con molta attenzione, la 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.<sup>359-362</sup>

## 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 crisi epilettiche e psicogene possono coesistere nello stesso paziente anche se alcuni autori ritengono rara tale associazione. La diagnosi di crisi psicogene può spesso 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.<sup>55-57,90</sup>

## Sviluppo cognitivo ed epilessia

Le disfunzioni cognitive e i problemi di memoria costituiscono un problema diffuso e una fonte di disagio nei pazienti con epilessia.<sup>115,363-366</sup>

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 severo (QI <50) e 50% con ritardo profondo (QI <20).<sup>367</sup> 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. La maggioranza dei deficit cognitivi si osserva in pazienti con crisi generalizzate rispetto alle focali, con insorgenza più precoce, con più lunga durata di malattia e con maggiori anomalie 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, i barbiturici e le benzodiazepine possano influire negativamente su molte funzioni cognitive mentre gli effetti su queste funzioni di monoterapie con carbamazepina, fenitoina e valproa-

to sembrano più modesti. Alcuni nuovi FAE sono considerati più vantaggiosi in questo senso ma non vi sono prove consistenti a riguardo.<sup>362</sup>

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 stato interpretato da alcuni a favore dell'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.<sup>116</sup> Tali osservazioni sono state considerate a favore della scelta di un precoce intervento chirurgico nell'epilessia temporale resistente.<sup>367</sup>

## Modelli d'assistenza, problematiche sociali, lavorative e medico legali

Il pregiudizio e lo stereotipo negativo che ha condotto a discriminare i pazienti con l'epilessia è frutto della non conoscenza della malattia tutt'oggi esistente che affonda le proprie radici in secoli di storia.<sup>369</sup>

Le problematiche oggi più rilevanti non sono spesso in relazione con la gravità delle crisi ma con la disinformazione sulla malattia, il che causa ripercussioni negative sullo sviluppo individuale in ogni ambito sociale. Alcuni studi dimostrano che esistono minori problemi 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.<sup>370-371</sup>

Per migliorare le conoscenze e combattere i pregiudizi, sono state condotte importanti campagne di informazione. A questo proposito la Dichiarazione europea sull'epilessia del 1998<sup>372</sup> considera prioritarie 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 sociosanitario e nella società.

### Modelli di assistenza

Alcuni pazienti con epilessia hanno disabilità significative e complicazioni fisiche, neuropsicologiche e comportamentali. La conoscenza della dimensione del problema è necessaria per la programmazione sanitaria e per contribuire ad allocare le risorse nei vari settori (farmaceutico, diagnostico, riabilitativo, sociale eccetera) che consideri i costi-benefici degli interventi e contribuisca a gestire gli obiettivi di appropriatezza.

In uno studio condotto in Lombardia<sup>373</sup> è stato riscontrato che i costi dell'epilessia variano notevolmente a seconda che si considerino i pazienti di nuova diagnosi, i pazienti che hanno risposte differenti ai farmaci e i candidati alla chirurgia. In genere maggiori sono la severità e la frequenza delle crisi e 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 e che quelli diretti sono significativamente più alti nei pazienti sotto i 18 anni rispetto agli anziani.<sup>374</sup> Le ammissioni ospedaliere e i farmaci rappresentano la maggiore fonte di spesa.<sup>375</sup>

Nel nostro paese 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 tipo *comprehensive care* esiste in molti pae-

si, anche se è differente il tipo di organizzazione e di logistica offerta in relazione alle diverse tipologie di servizi sanitari.<sup>376</sup> Esiste, poi, un altro modello di assistenza basato su *liason*<sup>377</sup> attraverso personale infermieristico, il medico di medicina generale e i servizi ospedalieri di secondo e terzo livello. Attualmente non è possibile definire i reali benefici dei vari modelli d'assistenza e, soprattutto, se vi siano differenze significative tra le cliniche per l'epilessia e le cliniche di neurologia generale.<sup>378</sup> E' tuttavia plausibile ritenere che la presenza di figure professionali specializzate competenti, incluse quelle infermieristiche, possa contribuire 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 epilessia debbano essere gestiti prevalentemente da neurologi, dell'adulto o dell'età evolutiva, esperti in questa malattia. Essi devono, cioè, aver conseguito durante la propria formazione un'esperienza specifica in questo settore e devono essere impegnati in un continuo aggiornamento professionale. Auspica, inoltre, l'organizzazione di una rete tra i vari centri per le epilessie che abbia lo scopo di fornire un'assistenza qualificata e uniforme, sforzandosi di garantire le migliori prestazioni disponibili all'interno della stessa rete o, se non possibile, al di fuori di essa. Questo, soprattutto, quando si debba far riferimento a un centro che esegue interventi chirurgici per epilessia nel quale, più che in altri casi, è richiesta la presenza di un *team* multicompetente (neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi, neuropatologi, neuropsicologi eccetera con provata esperienza in epilettologia) che collabori strettamente nella selezione dei candidati, nella scelta delle investigazioni prechirurgiche, nella definizione della strategia e del tipo d'intervento.

E' opinione del gruppo di lavoro delle presenti linee guida 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, inoltre, coinvolgere sempre in modo attivo gli specialisti non neurologi che possono essere chiamati di volta in volta a intervenire su specifiche esigenze del paziente (come neurochirurghi, ginecologi e ostetrici, internisti, chirurghi), gli infermieri professionali, i medici di medicina generale e i pediatri che operano sul territorio. Quest'ultimi rappresentano all'interno del SSN la figura centrale per controllare una malattia cronica ad alta incidenza e gravità come l'epilessia. Essi, inoltre, hanno un ruolo insostituibile nella diagnosi e nel gestire i rapporti tra il paziente e la struttura specialistica di riferimento.

## La scuola

L'epilessia, quando è presente in età prescolare e scolare, può causare difficoltà d'integrazione e di condotta,<sup>365-367,379</sup> per cui risulta opportuno che gli insegnanti abbiano una conoscenza adeguata della malattia, per tutelare il percorso educativo. Appare necessario che il personale scolastico conosca, anche, le caratteristiche della malattia e i principi dell'assistenza in caso di crisi epilettiche per fornire l'aiuto necessario quando richiesto.

Anche i genitori devono essere adeguatamente informati e formati. L'ignoranza, la paura, il pregiudizio potrebbero portare a nascondere agli insegnanti l'epilessia del figlio. Parallelamente è

importante garantire anche ai bambini un'adeguata conoscenza sulla loro condizione di salute, promuovendo programmi educativi che diano l'opportunità, a tutti, di conoscere questa malattia e favorendo, al contempo, lo sviluppo di immagini positive.

Quando l'epilessia è grave o associata a importanti problemi assistenziali, l'amministrazione scolastica può prevedere l'intervento dell'insegnante di sostegno in rapporto alla gravità del caso. Per i minori che abbiamo 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.

Il Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (MIUR) di concerto con il Ministero della Salute, tramite il D.M. 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, C.M. 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 3 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 problemi sia nel reperimento sia nel mantenimento di un'occupazione lavorativa.<sup>380</sup>

La commissione per l'occupazione dell'IBE<sup>381</sup> auspica una politica non discriminante per l'assunzione di persone con epilessia.

In Italia, per l'inserimento socio-lavorativo delle persone con epilessia, è previsto il collocamento obbligatorio di cui alla L. n. 482/68 (invalidità civile). Possono iscriversi i cittadini riconosciuti invalidi civili con riduzione della capacità lavorativa superiore al 45% (D.L. n. 509/88, Art. 7). L'obbligo di assunzione riguarda tutti i datori di lavoro, privati, amministrazioni, aziende ed enti pubblici con più di 35 dipendenti. Il collocamento avviene tramite l'Ufficio provinciale del lavoro sezione invalidi civili, previa richiesta di iscrizione presentata dagli interessati.

In tema d'invalidità civile si ricorda che il D.M. 5 febbraio 1992, con cui è stata istituita una 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 plurisettemanali/quotidiane in trattamento: 100% fisso
- epilessia focale con crisi in trattamento: 10% fisso
- epilessia focale con crisi mensili in trattamento: 41% fisso
- epilessia focale con crisi plurisettemanale/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 D.M. 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 D.M. 12 luglio 2000 relative all'epilessia sono:

- 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 artt. 1 e 2 L. n. 222/1984.

## Il servizio militare

Con l'entrata in vigore della nuova legge sul servizio militare volontario bisogna fare riferimento al D.M. 5 dicembre 2005 "Direttive tecniche riguardanti l'accertamento di imperfezioni e infer-

mità che sono causa di non idoneità al Servizio Militare”, ove l’epilessia (art. 15 comma d) è considerata causa ostativa a qualsiasi tipo di servizio militare incondizionato. Fanno eccezione le “pregresse e isolate CF semplici senza evoluzione”, forme che fanno inquadrare il soggetto nel profilo sanitario 2, permettendo, quindi, il giudizio di idoneità.

## La patente di guida

Il Ministero delle infrastrutture e dei trasporti con il D.M. 30 settembre 2003 (G.U. n. 88 del 15.4.2004), recepisce la direttiva comunitaria 2000/56/CE e prevede norme minime concernenti l’idoneità fisica e mentale per la guida suddividendo i conducenti in due gruppi: Gruppo 1 (veicoli categoria A, B, B+E, A1, B1); Gruppo 2 (veicoli categoria C, C+E, D, D+E e sottocategorie).

Nell’allegato III del D.M. si specifica:

- le crisi di epilessia e le altre perturbazioni improvvise dello stato di coscienza costituiscono un pericolo grave per la sicurezza stradale allorché sopravvengono al momento della guida di un veicolo a motore
- la patente di guida può essere rilasciata o rinnovata, con esame effettuato da un’autorità medica competente e controllo medico regolare. Quest’ultima valuterà la natura reale dell’epilessia e di altri disturbi della coscienza, la sua forma e la sua evoluzione clinica (per esempio, nessuna crisi da 2 anni), il trattamento seguito e i risultati terapeutici
- la patente di guida non deve essere né rilasciata, né rinnovata al candidato o conducente che “abbia o possa avere crisi di epilessia o altre perturbazioni improvvise dello stato di coscienza”.

La Commissione medica locale, istituita presso l’ASL, è l’organismo preposto a rilasciare il nulla osta sanitario (L. n. 111 del 18.3.1988 – D.M. 286/1991). Per il Gruppo 2 la validità della patente non può essere superiore ai 2 anni.

E’ auspicabile che, come accade in Olanda e Germania, le restrizioni alla guida di autoveicoli siano correlate alla distinzione tra i vari tipi di crisi. In proposito il Consiglio Superiore di Sanità, sezione II, gruppo di lavoro sicurezza del traffico, nel 1998 aveva proposto l’autorizzazione alla patente di guida definitiva, non soggetta al controllo biennale, ai pazienti affetti da alcune sindromi epilettiche benigne.

## 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 D.M.S. 28 aprile 1988 (G.U. 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 D.M.S. del 28 aprile 1988 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

La possibilità di praticare un'attività sportiva è condizionata dal tipo di epilessia, dalla persistenza o meno delle crisi, dalla presenza di eventuali fattori che possano scatenarle e dallo sport prescelto.

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. Per quanto riguarda le attività agonistiche, nella maggior parte dei casi, viene negato il giudizio di idoneità. 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).

Per contro 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 (per esempio alpinismo e paracadutismo) 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.

## 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 recente D.Lgs 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 mensile a settimanale, 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 del 5 febbraio 1992, 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 di base, con lo scopo di elaborare, 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 (DMS 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,<sup>10</sup> 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<sup>9</sup> che è 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<sup>12</sup> che hanno lo scopo di promuovere e favorire l'integrazione sociolavorativa, l'assistenza e la cura delle persone con epilessia. L'AICE<sup>12</sup> e la LICE<sup>10</sup> collaborano anche con l'IBE<sup>11</sup> che rappresenta l'organizzazione laica mondiale interessata agli aspetti medici e non medici dell'epilessia.