

Appendici

Appendice 1

Crisi epilettiche

Crisi autolimitate

Crisi generalizzate

Tonico-cloniche (comprendono le varianti che iniziano con una fase clonica o mioclonica): improvvise e brusche contrazioni muscolari che determinano la caduta. Durante la contrazione tonica la respirazione s'interrompe. Vi può essere *morsus* della lingua e incontinenza. Seguono movimenti clonici. Perdita di coscienza che dura tutto questo periodo (in genere circa un minuto) cui segue una fase di confusione e sopore

Cloniche (con o senza componente tonica): convulsioni generalizzate in cui può mancare la componente tonica. Sono caratterizzate da scatti clonici ripetitivi. La fase post ictale è solitamente breve. Alcune crisi possono iniziare con una fase clonica e passare poi a una fase tonica

Assenze tipiche: brevi turbe di coscienza a inizio e fine improvvisa che durano in media 10-12 secondi. Si possono associare perdita della mimica facciale, automatismi, componenti toniche o atoniche, mioclonie e disturbi autonomici. Si riscontrano nelle epilessie con assenze del bambino e in altre epilessie generalizzate idiopatiche

Assenze atipiche: sono caratterizzate da un offuscamento più che da una perdita di coscienza, con inizio e fine graduali. Spesso si manifesta una perdita del tono posturale del tronco o della testa (oppure i muscoli della testa e del tronco s'irrigidiscono), mioclono delle palpebre e periorale, scosse della testa o degli arti e movimenti ritmici della testa. Si riscontrano nella sindrome di Lennox-Gastaut, nell'epilessia con crisi mioclono-astatiche e in altre epilessie generalizzate sintomatiche

Assenze miocloniche: la turba di coscienza è più o meno accentuata e si associa a scatti mioclonici ritmici, prevalentemente delle spalle, delle braccia e delle gambe con una contrazione tonica concomitante. Gli scatti e le contrazioni toniche possono essere asimmetriche o unilaterali e la deviazione della testa e del corpo da un lato può essere costante in alcuni pazienti. Sono caratteristiche della sindrome delle assenze miocloniche

Toniche: sensibile aumento della contrazione muscolare che dura da pochi secondi a minuti. Vi può essere una deviazione degli occhi e della testa verso un lato cui può seguire una rotazione di tutto il corpo. Il coinvolgimento dei muscoli del torace determina arresto della respirazione

Spasmi: improvvisa flessione, estensione o flesso-estensione che interessa, principalmente, i muscoli prossimali e del tronco. Vi possono essere forme limitate con smorfie facciali o movimenti della testa. Quasi costantemente si verificano in serie, che durano vari minuti, spesso al risveglio

Miocloniche: contrazioni involontarie brevi e improvvise, singole o multiple di gruppi muscolari con varia topografia (assiale, prossimale, distali). Possono causare caduta improvvisa o, più spesso, semplici scosse muscolari

Mioclonie palpebrali (con o senza assenze): scosse palpebrali spesso associate a scatto degli occhi verso l'alto e retroulsione della testa (senza assenze). Questo *pattern* può essere associato a una turba di coscienza (con assenze). I pazienti hanno fotosensibilità

Mioclono negativo: interruzione di un'attività muscolare tonica per <500 ms senza prove di una precedente mioclonia. Può causare improvviso cedimento posturale dei segmenti interessati

Atoniche: improvvisa perdita o diminuzione del tono posturale non preceduta da eventi tonici o mioclonici apparenti, che dura circa 1-2 secondi e che può coinvolgere la testa, il tronco, la mandibola o la muscolatura degli arti. Se vi è perdita di coscienza questa è estremamente breve. La brusca caduta, conosciuta come *drop attack*, determina spesso ferite traumatiche soprattutto al volto. Vi possono essere attacchi minori limitati alla testa o cadute sulle ginocchia

Crisi riflesse (*) nelle sindromi epilettiche generalizzate: sono evocate da uno specifico stimolo afferente o da un'attività. Le crisi tipiche di questi pazienti, in ordine di frequenza, sono: miocloniche, assenze, tonico-cloniche

Crisi focali

Sensoriali con sintomi elementari (per esempio crisi parietali e occipitali) e con sintomi esperenziali (per esempio crisi della giunzione temporo-occipitale): sono caratterizzate da sintomi soggettivi (aure) di breve durata ma che possono durare alcuni minuti. Possono essere isolate da altri segni ictali e, se così, durare più a lungo. Aure tipiche del lobo parietale comprendono sensazioni tattili, di scossa elettrica confinate o che diffondono secondo una modalità Jaksoniana. Le crisi occipitali comprendono sia fenomeni negativi (scotomi, emianopsia, amaurosi) sia, più comunemente, positivi (lampi, fosfeni). Aure uditive, olfattive, gustative sono spesso descritte in pazienti con epilessia del lobo temporale. Allucinazioni più elaborate o associate a distorsioni complesse della percezione, sintomi affettivi e mnesici, incluse sensazioni di depersonalizzazione, *déjà vu* o *jamaïs vu*, caratterizzano le aure esperenziali

Motorie con segni motori elementari clonici, crisi motorie asimmetriche (per esempio crisi motorie supplementari), automatismi tipici (per esempio crisi della parte mesiale del lobo temporale), automatismi ipercinetici, mioclono focale negativo e manifestazioni motorie inibitorie: coinvolgono la muscolatura in ogni forma. Le crisi della corteccia motoria (con o senza marcia Jaksoniana) originano dall'area rolandica controlaterale e i segmenti distali sono più spesso interessati dei prossimali. Le crisi delle aree supplementari motorie consistono in improvvise e brusche variazioni posturali, bilaterali e asimmetriche spesso associate a contraversione degli occhi e della testa e arresto del linguaggio. Gli automatismi oroalimentari e gestuali si osservano comunemente quando vi è una turba di coscienza e sono tipici delle crisi del lobo temporale ma anche delle crisi che originano da altre aree cerebrali (per esempio cingolo, corteccia orbitofrontale). Gli automatismi ipercinetici possono verificarsi in assenza di una turba di coscienza e sono considerati in relazione con focolai epilettogeni frontali

Gelastiche: attacchi di riso o sorriso in assenza di un appropriato tono affettivo. Le crisi possono essere molto brevi e associarsi a un amartoma ipotalamico o ad altre lesioni occupanti spazio in questa regione (in alcuni pazienti vi può essere pubertà precoce). In altri casi le crisi gelastiche possono avere un'origine dal lobo temporale o frontale

Emicloniche: sono crisi cloniche che interessano una delle metà del corpo

Secondariamente generalizzate: sono crisi tonico-cloniche, toniche o cloniche precedute da un'aura o da altri segni o sintomi sensitivo-motori. L'inizio focale della crisi può essere difficile da cogliere

Crisi riflesse (*) nelle sindromi epilettiche focali: sono evocate da uno specifico stimolo afferente o da un'attività

(*) Stimoli che scatenano le crisi riflesse: 1) visivi (lampi di luce – indicare il colore – *pattern*, altri); 2) pensiero; 3) musica; 4) mangiare; 5) movimento; 6) somatosensoriali; 7) propriocettivi; 8) lettura; 9) acqua calda; 10) *startle*

Crisi continue

SE generalizzati

SE generalizzato tonico-clonico, clonico, tonico (SEGC): è improbabile che una crisi generalizzata convulsiva termini spontaneamente se si protrae oltre i 5 minuti. Il perdurare della crisi o il non recupero delle funzioni neurologiche tra una crisi e l'altra comporta la necessità di trattare quanto prima il paziente per impedire il verificarsi di danni cerebrali successivi. Nelle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche lo stato epilettico convulsivo è raro. Gli SEGC sono spesso sintomatici di patologie acute

SE di assenza: sono SENC caratterizzati da compromissione del contenuto della coscienza (assenza) e da scariche generalizzate di P e PPO all'EEG. Possono essere presenti altre manifestazioni come scatti mioclonici, mioclonie delle palpebre e periorali, componenti atoniche e toniche che portano alla caduta o alla retropulsione della testa, automatismi e componenti autonome. Analogamente a come si distingue tra assenze tipiche e atipiche, lo stato di assenza si definisce tipico nelle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche e atipico nelle sindromi generalizzate sintomatiche o probabilmente sintomatiche. Lo stato d'assenza può essere anche sintomatico di un'anossia o di altre patologie che provocano un danno cerebrale e vi sono alcuni casi da classificare come correlati a una situazione (sospensioni di farmaci, intossicazioni, disordini elettrolitici o metabolici) e che non richiedono, per questo, una diagnosi di epilessia

SE mioclonico: è caratterizzato da mioclonie continue o in serie che possono alternarsi ad assenze. Si può verificare durante sindromi epilettiche idiopatiche (epilessia mioclonica giovanile, epilessia mioclono astatica) e sintomatiche (sindrome di Lennox Gastaut, stato mioclonico in encefalopatie non progressive). Uno SE mioclonico, in un paziente in coma o con grave compromissione della coscienza, può essere l'evoluzione di uno SEGC refrattario oppure l'espressione di una sofferenza cerebrale diffusa dovuta a ischemia/anossia, a importanti disturbi elettrolitici e metabolici, a malattie degenerative, a encefaliti o altre malattie trasmissibili (per esempio malattia di Creutzfeldt Jakob)

SE focali

Epilessia parziale continua (di Kozhevnikov): la principale caratteristica è la presenza di clonie di origine corticale, spontanee e regolari o irregolari, che interessano prevalentemente i muscoli della faccia e della mano. Possono durare ore, giorni o settimane e alcune volte possono essere aggra-

vate dai movimenti o da stimoli sensoriali. Vi sono molte e diverse cause del disturbo che includono lesioni focali o multifocali di varia origine (neoplastica, vascolare eccetera) e altre malattie sistemiche e metaboliche che interessano il cervello. La sindrome di Kozhevnikov-Rasmussen e i disturbi dello sviluppo corticale sono la causa più frequente nei bambini. L'iperglicemia non chetotica è la causa reversibile più frequente

Aura continua: è una crisi sensoriale di varia origine (parietale: somatosensoriale, occipitale: visiva, temporale laterale: uditiva eccetera) che dura più di 30 minuti

SE limbico (psicomotorio): è una crisi che trae origine dalle strutture del lobo limbico ed è caratterizzata, tipicamente, da confusione e offuscamento di coscienza, automatismi, sintomi viscerali eccetera. Per poter definire uno SE, una singola crisi deve durare più di 30 minuti oppure devono verificarsi più crisi senza recupero delle funzioni neurologiche tra una crisi e l'altra

Emiconvulsivo con emiparesi: è uno stato di male focale che caratterizza la sindrome HHE

Appendice 2

Sindromi epilettiche e condizioni correlate

Crisi neonatali familiari benigne: esordio prevalente nel secondo, terzo giorno di vita ma possibili fino al terzo mese. Crisi con ipertono, breve apnea e/o manifestazioni neurovegetative, spesso seguite da movimenti clonici simmetrici o asimmetrici. EEG intercritico nella norma o solo moderatamente alterato. Stato neurologico normale. **Eziologia:** trasmissione AD. Sono state individuate mutazioni in due canali del potassio voltaggio-dipendenti: KCNQ2 e KCNQ3. **Prognosi:** sviluppo psicomotorio nella norma. Rischio di epilessia successiva nell'11% dei casi

Encefalopatia mioclonica precoce: esordio nel periodo neonatale. Mioclono erratico, parziale o frammentario, crisi parziali motorie, spesso mioclono massivo e più tardi spasmi clonici ripetitivi. EEG con *pattern* di *suppression-burst*, più accentuato nel sonno. Compromissione neurologica grave. **Eziologia:** prevalentemente metabolica, più raramente criptogenica. **Prognosi:** infausta

Sindrome di Ohtahara: esordio precoce entro i primi 3 mesi, spesso entro i primi 10 giorni di vita. Spasmi tonici e crisi parziali, raramente mioclono massivo. EEG con *pattern* di *suppression-burst* in veglia e sonno. Spesso evoluzione in spasmi infantili e ipsaritmia. **Eziologia:** danni strutturali, soprattutto malformazioni. **Prognosi:** a lungo termine compromissione neurologica e mentale grave con epilessia intrattabile

Crisi parziali migranti dell'infanzia: esordio nei primi 6 mesi di vita. Frequentissime crisi parziali migranti che coinvolgono aree multiple indipendenti di entrambi gli emisferi con arresto dello sviluppo psicomotorio. EEG intercritico non specifico (rallentamento del ritmo di fondo con asimmetria fluttuante e P multifocali). **Eziologia:** sconosciuta. **Prognosi:** epilessia intrattabile con arresto dello sviluppo psicomotorio e grave deterioramento

Sindrome di West e sindrome degli spasmi infantili: età di esordio più frequente dai 3 ai 7 mesi di vita (con estremi dalla nascita a 5 anni). La sindrome di West è caratterizzata dalla triade sintomatologica spasmi infantili, arresto psicomotorio e ipsaritmia all'EEG. Tuttavia il tracciato ipsaritmico può non essere presente (sindrome degli spasmi infantili). Lo sviluppo psicomotorio precedente può essere normale o con deficit. Gli spasmi sono brevi, improvvisi movimenti assiali, più spesso in flessione ma anche in estensione o misti, in salve di 20-40 talora fino a 100, con frequenza di 1-10 salve al giorno. L'EEG intercritico è caratterizzato da disordinate O lente e P di alto voltaggio (ipsaritmia), estremamente variabili per sede e durata. L'ipsaritmia non è presente in tutti i soggetti, può essere atipica, presente solo nel sonno o sostituita da anomalie focali o multifocali in veglia con generalizzazione secondaria nel sonno. Il *pattern* elettroclinico dipende in parte dalla eziologia. Nel 60-90% dei casi vi è un danno cerebrale preesistente di origine pre-, peri o post natale (encefalopatia ipossico ischemica, malformazioni cerebrali eccetera). **Prognosi:** gli spasmi infantili sono una manifestazione limitata nel tempo, sia spontaneamente sia in rapporto alla terapia, tuttavia 50-60% dei soggetti avranno una successiva epilessia e il 71-81% ritardo mentale di grado variabile. Sono descritti anche autismo e comportamento iperinetico. La prognosi è strettamente collegata all'eziologia

Epilessia mioclonica benigna dell'infanzia: età di esordio fra 4 mesi e 3 anni. Brevi crisi miocloniche che interessano tronco e arti, provocando caduta o lieve flessione in avanti del capo, abdu-

zione ed elevazione degli arti superiori, talora rotazione dei bulbi oculari, non accompagnate da altri tipi di crisi (salvo rare CF). Le crisi sono, talora, scatenate da rumori, da stimoli tattili improvvisi o dalla SLI. Sviluppo psicomotorio nella norma. EEG intercritico: rare PO in veglia accentuate dalla sonnolenza. **Prognosi:** buona nella maggioranza dei casi se trattate all'esordio. Alcuni pazienti presenteranno ritardo cognitivo

Crisi infantili familiari benigne: esordio generalmente nel primo anno di vita. Crisi parziali, caratterizzate da arresto motorio, perdita di contatto, sguardo fisso o sguardo e capo deviato da un lato, con generalizzazione secondaria; crisi a grappolo o più raramente isolate. EEG intercritico nella norma; EEG critico scariche a origine dalle regioni parieto-occipitali. **Prognosi:** buona per le crisi, sviluppo psicomotorio nella norma; talora associazione con successiva coreo-ateosi parossistica. **Eziologia:** trasmissione AD con penetranza variabile. In alcune famiglie, con forme clinicamente simili ma con precoce inizio degli episodi dai 2 giorni ai 3 mesi (classificate come crisi neonatali-infantili familiari benigne) sono state individuate mutazioni nella subunità alfa 2 del canale voltaggio-dipendente del sodio (SCN2A)

Crisi infantili benigne (non familiari): Esordio nel primo, secondo anno di vita. Crisi parziali complesse o secondariamente generalizzate con caratteristiche cliniche simili alla forma precedente. EEG intercritico nella norma. EEG critico: scariche spesso a origine dalle regioni temporali o variabile. **Prognosi:** buona. Sviluppo cognitivo nella norma

Epilessia mioclonica severa dell'infanzia (Sindrome di Dravet): esordio nel primo anno di vita. Crisi febbrili e afebrili cloniche o tonico-cloniche generalizzate e unilaterali prolungate; in seguito crisi miocloniche spesso associate a mioclonie segmentali intercritiche, assenze atipiche e crisi parziali. Frequenti SE. Tutti i tipi di crisi sono resistenti alla terapia. Ritardo psicomotorio evidente dal secondo anno di vita. EEG intercritico: le anomalie parossistiche sono generalizzate, focali e multifocali ma possono essere assenti. Frequente fotosensibilità. **Eziologia:** sono state individuate mutazioni *de novo* nel gene della subunità alfa 1 del canale voltaggio-dipendente del sodio SCN1A in oltre il 50% dei soggetti affetti. **Prognosi:** persistenza delle crisi associata a compromissione cognitiva spesso grave, talvolta con quadro autistico

Sindrome HHE: esordio fra i 6 mesi e i 4 anni. Sia spontaneamente sia in rapporto alla terapia, compaiono convulsioni emicloniche di lunga durata in corso di febbre, seguite da emiplegia flaccida ipsilaterale, di durata variabile, che può evolvere in emiplegia spastica definitiva e da epilessia con crisi focali, generalmente a origine dal lobo temporale

Stato mioclonico in encefalopatie non progressive: insorgenza fra i 4 mesi e i 5 anni; può essere a lungo misconosciuto a causa del grave ritardo mentale e della paralisi cerebrale con sindrome distonica-iperkinetica presente nella maggior parte dei soggetti. Caratterizzato da mioclonie subcontinue, ritmiche, spesso associate ad assenze, documentate dall'EEG poligrafico (scariche di PO diffuse su un tracciato di fondo costituito da attività teta-delta con P sovrimposte)

Epilessia benigna dell'infanzia con punte centro-temporali: conosciuta anche come epilessia Rolandica. Esordio tra uno e 14 anni. Crisi focali per lo più rare, spesso isolate, ma talvolta frequenti, con sintomi sensitivo-motori facciali unilaterali, manifestazioni orofaringee, arresto del linguaggio e ipersalivazione e, in alcuni casi, secondaria generalizzazione tonico-clonica. EEG intercritico: P centro-temporali, ovvero complessi PO lenta di elevato voltaggio registrate sugli elettrodi centrali o medio-temporali, uni o bilaterali. **Prognosi:** benigna; remissione entro 2-4 anni dal-

l'esordio e prima dei 16 anni di età; evoluzione in sindromi più severe in meno dell'1% dei casi
Epilessia occipitale benigna della fanciullezza a insorgenza precoce (tipo Panayiotopoulos): esordio tra uno e 14 anni. Crisi con sintomi autonomici di vario tipo, più frequentemente vomito, spesso associati a deviazione unilaterale degli occhi e scosse unilaterali. Le crisi possono avere una durata di vari minuti e simulare un problema gastroenterico acuto. EEG intercritico: complessi PO lenta, posteriori, di ampio voltaggio. EEG critico: attività delta o teta ritmica, frammista a piccole P. **Prognosi:** benigna con remissione entro 1-2 anni dall'esordio

Epilessia occipitale della fanciullezza a insorgenza tardiva (tipo Gastaut). Esordio tra 3 e 15 anni. Crisi con allucinazioni visive elementari o amaurosi, di breve durata (da pochi secondi a 3 minuti), spesso associate a cefalea post ictale o ictale. EEG intercritico: parossismi occipitali, che possono scomparire alla fissazione. EEG critico: scomparsa dei parossismi occipitali e comparsa di ritmi rapidi o P occipitali. **Prognosi:** favorevole, remissione entro 2-4 anni dall'esordio nel 50% dei casi e buona risposta alla terapia. *Pattern* elettroclinico non patognomnico

Epilessia con assenze miocloniche: più spesso sintomatica o probabilmente sintomatica. Esordio: tra un mese e 12-13 anni. Crisi con assenze miocloniche: alterazione della coscienza solo parziale e scosse miocloniche ritmiche, per lo più delle spalle e braccia con contrazione tonica debole concomitante, più volte al giorno, molto sensibile alla iperventilazione. EEG intercritico: normale o con brevi sequenze di PO generalizzate, focali o multifocali. EEG critico: sequenze di P/PO a 3 Hz, generalizzate. **Prognosi:** frequente compromissione cognitiva

Epilessia mioclonico-astatica: esordio tra 7 mesi e 6 anni. Crisi mioclonico-astatiche (scosse miocloniche simmetriche, seguite da perdita del tono muscolare), atoniche, miocloniche e assenze. Non sono presenti crisi toniche, frequente lo SENC. EEG intercritico: normale o solo attività teta ritmica nelle derivazioni parasagittali; scariche generalizzate di PO a 2-3 Hz o PPO. EEG critico: scariche di P o PPO irregolari o a 2-3 Hz. Diagnosi differenziale con la sindrome di Lennox-Gastaut e altre forme generalizzate sintomatiche e idiopatiche. **Prognosi:** estremamente variabile e imprevedibile. Possibile sia remissione a breve termine sia evoluzione in encefalopatia epilettica

Sindrome di Lennox-Gastaut: encefalopatia epilettica dell'infanzia caratterizzata da crisi intrattabili di vario tipo (per lo più toniche, atoniche e con assenze atipiche, rare le crisi miocloniche), deficit cognitivo e disturbi del comportamento, PO lente diffuse e parossismi rapidi all'EEG. Esordio tra uno e 7 anni; rappresenta, talvolta, l'evoluzione di una sindrome di West o di altra encefalopatia epilettica. Le crisi più caratteristiche sono quelle toniche (simmetriche, brevi, anche molto violente) nel sonno, ma anche in veglia con conseguenti cadute multiple; frequente lo SENC. EEG intercritico: anomalie del fondo; parossismi di ritmi rapidi e scariche di PO lente (<2,5 Hz) generalizzate. EEG critico: PO lente (<2,5 Hz) generalizzate nelle assenze; attività rapide nelle crisi toniche; P, PP, PO generalizzate o ritmi rapidi, nelle crisi atoniche; PP generalizzate, con o senza O lente e ritmi rapidi. **Eziologia:** variabile; spesso malformativa. **Prognosi:** sfavorevole, persistenza delle crisi nell'80-90% e grave compromissione cognitiva nell'85-92%

Sindrome di Landau-Kleffner (LKS): esordio per lo più prima dei 6 anni, subacuto progressivo o a gradini. Agnosia uditiva verbale o altri disturbi del linguaggio, acquisiti, con andamento fluttuante, spesso associati ad altri disturbi cognitivi e del comportamento. Diagnosi differenziale con autismo e sordità. Crisi epilettiche di vario tipo in tre quarti dei pazienti, spesso rare e ben controllate. EEG intercritico: focalità temporali posteriori di PO, facilitate dal sonno profondo. **Prognosi:**

le crisi epilettiche, non sempre presenti, e alterazioni EEG tendono a scomparire prima dei 15 anni, ma i disturbi del linguaggio e cognitivo-comportamentali, seppure migliorino alla stessa età, regrediscono completamente solo nel 10-20% dei casi

Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep (ESESS): caratterizzata da PO continue nel sonno lento all'EEG, crisi epilettiche e decadimento cognitivo. Esordio delle crisi: tra uno e 10 anni (esordio delle alterazioni EEG: tra 3 e 14 anni). Evoluzione clinica in 3 stadi: 1) rare crisi notturne motorie focali e alterazioni EEG focali; 2) entro 1-2 anni comparsa di alterazioni EEG generalizzate, comparsa di assenze atipiche, anche con componente atonica e di disturbi cognitivi e del comportamento; 3) dopo mesi-anni scomparsa delle crisi e delle alterazioni EEG, ma miglioramento cognitivo solo in alcuni casi. **Eziologia:** spesso sintomatica. Diagnosi differenziale con la sindrome di LKS e la sindrome di Lennox-Gastaut. **Prognosi:** le crisi scompaiono, anche se possono rimanere intrattabili per anni; i disturbi cognitivi migliorano, ma spesso persiste un quadro deficitario cognitivo

Epilessia con assenze del bambino: esordio tra 2 e 10 anni. Frequenti assenze tipiche (decine fino a centinaia al giorno) tipicamente scatenate dall'iperventilazione. EEG intercritico: fondo normale, a volte attività delta ritmica posteriore. EEG critico: complessi PO generalizzati, di alto voltaggio, a 3 Hz. **Eziologia:** geneticamente determinata, a trasmissione multifattoriale. **Prognosi:** buona, remissione prima dei 12 anni; meno del 10% sviluppa crisi tonico-cloniche generalizzate o continua ad avere assenze da adulto

Epilessie miocloniche progressive (EPM): gruppo di malattie rare, caratterizzate clinicamente da miocloni, crisi epilettiche, segni cerebellari e, spesso, deterioramento mentale. Si distinguono 5 tipi principali: malattia di Lafora, ceroidolipofuscinosi, patologie mitocondriali (tra cui MERRF), sialidosi, malattia di Unverricht-Lundborg. Esordio: tra prima infanzia e adolescenza (qualsiasi età per le mitocondriali). EEG intercritico: all'esordio fondo conservato con anomalie parossistiche generalizzate, nell'evoluzione deterioramento di vario grado a seconda delle forme; frequente la fotosensibilità. Presenza di PES giganti. Patognomonica la biopsia cutanea nella malattia di Lafora e la biopsia muscolare nella MERRF. **Eziologia:** malattie genetiche, per lo più a trasmissione AR, salvo rare eccezioni a trasmissione AD e le malattie mitocondriali a trasmissione materna. Nella malattia di Unverricht-Lundborg sono state individuate mutazioni nel gene che codifica la Cistatina B (EPM1), nella malattia di Lafora sono state individuate mutazioni nei geni che codificano per la Laforina (EMP2A) e per la Malina (EPM2B). Nella MERRF le mutazioni prevalenti sono costituite da una sostituzione di una base del nucleotide 8344 del gene tRNA Lys. Mutazioni geniche sono state individuate anche nelle diverse forme di ceroidolipofuscinosi e di sialidosi. **Prognosi:** variabile secondo la malattia, più severa per la malattia di Lafora, con *exitus* a 2-10 anni dall'esordio

Epilessie idiopatiche generalizzate con fenotipi variabili: comprendono 3 sindromi: epilessia giovanile con assenze, epilessia mioclonica giovanile (sindrome di Janz), epilessia con crisi solo tonico-cloniche generalizzate.

La forma con assenze esordisce tra i 9 e i 13 anni. Le assenze tipiche si manifestano più volte al giorno; sono costanti e in una percentuale variabile possono osservarsi anche crisi tonico-cloniche e mioclonie; possibile anche lo SE di assenza. Fattori scatenanti: risveglio mentale e psicologico per le assenze; deprivazione di sonno, stress, alcool, luce, per le crisi tonico-cloniche; rara la

fotosensibilità. EEG intercritico: normale o con lievi anomalie; EEG critico: P o PPO generalizzate a 3-4 Hz. **Eziologia:** genetica, a trasmissione non definita. **Prognosi:** le crisi sono ben controllate dalla terapia.

La sindrome di Janz è caratterizzata da 3 tipi di crisi: scosse miocloniche al risveglio, crisi tonico-cloniche (quasi sempre sempre presenti e assenze tipiche (in un terzo dei pazienti). Esordio: 5-16 anni per le assenze; dopo 1-9 anni (in genere verso i 14-15 anni) compaiono le scosse miocloniche e dopo alcuni mesi da questo le crisi tonico-cloniche. Le crisi, soprattutto le mioclonie, si presentano principalmente il mattino a risveglio. Fattori scatenanti: deprivazione di sonno, stress, alcol, ma anche stress emotivo eccetera. EEG intercritico: scariche generalizzate di P/PPO irregolari a 3-6 Hz; frequente la fotosensibilità. EEG critico: nelle mioclonie, *burst* di P multiple generalizzate; nelle assenze P o PP che precedono o si inseriscono su O lente, di ampiezza variabile, a frequenza irregolare tra 2 e 10 Hz. **Eziologia:** trasmissione genetica complessa. In una famiglia con trasmissione AD è stata individuata una mutazione nel gene codificante la subunità alfa 1 del recettore A del GABA e in alcune famiglie messicane è stata individuata una mutazione del gene EFHC1 che appare coinvolto nella apoptosi neuronale. Va segnalato, inoltre, che in 3 famiglie tedesche con presenza nella famiglie di diversi fenotipi di epilessia generalizzata idiopatica (epilessia con assenze dell'infanzia, con assenze giovanili, miocloniche giovanili e con crisi tonico-cloniche) sono state individuate mutazioni del canale voltaggio dipendente del Cloro (CLCN2). **Prognosi:** le crisi sono ben controllate dalla terapia, ma tendono a ripresentarsi alla sospensione della stessa. L'epilessia con crisi tonico-cloniche al risveglio esordisce tra i 6 e 17 anni. Crisi tonico-cloniche scatenate da deprivazione di sonno, stress e alcol. EEG intercritico: spesso presenta scariche generalizzate di P/PPO. **Prognosi:** le crisi sono ben controllate dalla terapia, ma tendono a ripresentarsi alla sospensione della stessa

Epilessie riflesse: comprendono l'epilessia idiopatica fotosensibile del lobo occipitale, altre epilessie visive sensibili, l'epilessia primaria da lettura e l'epilessia da trasalimento. Sono sindromi in cui le crisi epilettiche sono precipitate da stimoli sensitivi. Le varie sindromi sono definite, anche, dallo stimolo scatenante specifico e dalla risposta elettro-clinica.

L'epilessia idiopatica fotosensibile del lobo occipitale esordisce tra i 15 mesi e i 19 anni. Le crisi sono indotte da videogiochi o dalla televisione o altri stimoli luminosi e sono caratterizzate da allucinazioni visive circolari multicolori, spesso associate a cecità, della durata di alcuni minuti; talvolta si prolungano con sintomi autonomici e secondaria generalizzazione. Possibili anche crisi spontanee o altri tipi di crisi. EEG intercritico: scariche di P o PP confinate alle regioni occipitali, oppure P/PPO generalizzate con predominanza occipitale, indotte dalla SLI; possibili anche P occipitali spontanee. EEG critico: scariche a partenza occipitale, che diffondono alle regioni temporali. **Eziologia:** idiopatica. **Prognosi:** estremamente variabile; fondamentale è evitare i fattori scatenanti.

L'epilessia primaria della lettura ha un esordio: tra i 12 e i 15 anni. Le crisi sono caratterizzate da brevi scosse miocloniche, per lo più ristrette ai muscoli masticatori e periorali, che insorgono da alcuni minuti a qualche ora dopo una lettura (in silenzio o ad alta voce). Raramente, nel caso in cui il paziente non interrompa la lettura, le mioclonie possono diffondere al tronco e agli arti fino a dare una crisi tonico-clonica. In alcuni pazienti possono essere scatenate da altre attività legate al linguaggio (parlare, scrivere, leggere la musica, masticare). EEG intercritico: solitamente nor-

male. EEG critico: breve scarica di O aguzze bilaterali, con prevalenza nelle regioni temporo-parietali di sinistra. **Prognosi:** favorevole. **Eziologia:** probabilmente geneticamente determinata.

L'epilessia da trasalimento esordisce tra 1 e 16 anni. Le crisi sono provocate da stimoli improvvisi e inaspettati, per lo più sonori; la risposta è di breve durata (fino a 30 secondi) e consiste in contrazioni muscolari toniche (più raramente atoniche o miocloniche) assiali, che producono spesso cadute, anche traumatiche. Diagnosi differenziale con la *startle disease*. Molti pazienti hanno segni neurologici e deficit cognitivo, spesso è presente emiplegia infantile. EEG intercritico: anomalie focali o diffuse. EEG critico: iniziale scarica al vertice, seguita da un appiattimento o attività ritmica di basso voltaggio a circa 10 Hz. **Prognosi:** le crisi tendono a persistere. **Eziologia:** varie patologie cerebrali localizzate o diffuse, tipicamente occorse nei primi due anni di vita; comune nella sindrome di Down

Epilessia notturna del lobo frontale: esordio da 2 mesi a 56 anni, ma per lo più tra i 7 e i 12 anni. *Clusters* di crisi notturne motorie, con caratteristiche ipercinetiche/distoniche o toniche; talvolta con deambulazione o manifestazioni di paura. Fattori scatenanti stress e alcol; ampia variabilità clinica inter e intra familiare. Diagnosi differenziale con parasonnie, *pavor nocturnus*, disturbi psichiatrici e distonie parossistiche. EEG critico e intercritico spesso nella norma. **Prognosi:** persistenza delle crisi, anche se con andamento variabile. **Eziologia:** spesso a trasmissione AD a penetranza variabile, con eterogeneità genetica. Sono state individuate mutazioni della subunità alfa 4, alfa 2 e beta 2 del recettore nicotinico dell'acetilcolina (CHRNA4, CHRNA2, CHRNB2)

Epilessie familiari del lobo temporale: esordio nella seconda decade, età giovanile e adulta. Crisi parziali semplici o complesse (con sintomatologia esperienziale, autonoma e somatosensoriale). EEG intercritico: normale o, più raramente, con O lente o complessi PO temporali uni-laterali. La RM è di solito normale; raramente mostra atrofia ippocampale (familiare). Diagnosi differenziale con l'epilessia limbica con sclerosi ippocampale. **Prognosi:** per lo più buona con risposta alla terapia. **Eziologia:** malattia genetica a trasmissione AD a penetranza incompleta. Si differenziano due forme: la forma laterale e la forma mesiale. Nella forma laterale, le cui crisi sono di tipo uditivo e talora afasico, sono state individuate mutazioni del gene Epitempina (LG11) che codifica per una proteina ricca di leucina inattivata nei tumori gliali. Nessuna mutazione genica è stata individuata nella forma mesiale

Epilessie generalizzate con crisi febbrili plus. E' una sindrome caratterizzata dalla presenza nella stessa famiglia di crisi febbrili che persistono oltre i 6 anni e si associano a crisi afebrili (crisi febbrili *plus*) e a diverse forme di epilessie generalizzate idiopatiche, ma talvolta anche a encefalopatie epilettiche e talora epilessie focali. **Eziologia:** trasmissione AD a penetranza variabile. Sono state individuate mutazioni in diversi canali voltaggio dipendenti del sodio (SCN1A, SCN1B e SCN2A) e nella subunità gamma 2 del recettore GABA.A (GABRG2)

Epilessia focale familiare con foci variabili: età di esordio tra i primi mesi e dopo i 40 anni (media 13). Crisi focali a differente localizzazione (temporale, frontale, centroparietale, occipitale) nei membri della stessa famiglia, spesso notturne. EEG intercritico: focalità variabili per localizzazione da un individuo a un altro, ma costante nel tempo per ogni soggetto. Sono stati osservati anche individui asintomatici, ma con *focus* all'EEG, all'interno della famiglia. **Prognosi:** buona, crisi ben controllate dalla terapia. **Eziologia:** malattia AD con penetranza variabile

Epilessie focali sintomatiche (o probabilmente sintomatiche): comprendono le epilessie limbiche (epi-

lessia mesiale del lobo temporale con sclerosi ippocampale e l'epilessia mesiale del lobo temporale definita da eziologie specifiche), altri tipi definiti da topografia ed eziologia e le epilessie neocorticali inclusa la sindrome di Rasmussen.

L'epilessia temporale con sclerosi mesiale esordisce nella tarda infanzia, adolescenza. Crisi febbrili e crisi focali semplici precedono spesso le crisi parziali complesse (aura epigastrica, paura, automatismi oroalimentari, ma anche automatismi gestuali, sintomi esperienziali e autonomici). EEG intercritico: normale nei due terzi dei casi. EEG critico: attività lenta ritmica (4-7 Hz) sulla regione temporale corrispondente. **Prognosi:** variabile, in alcuni casi la risposta farmacologica è soddisfacente; i casi farmacoresistenti sono da considerare potenziali candidati chirurgici. **Eziologia:** sclerosi ippocampale unilaterale (ipocellularità e gliosi) all'istologia, riscontrabile con opportune sequenze di RM. La lesione ippocampale è raramente bilaterale. La forma senza sclerosi mesiale non è distinguibile dalla precedente clinicamente o elettrograficamente. Per entrambe le forme diagnosi differenziale con la RM encefalo (sensibilità circa il 90%) include: neoplasie benigne e maligne, cicatrici vascolari, malformazioni, lesioni infettive o di altra natura.

La sindrome di Rasmussen è molto rara. Esordisce tra uno e 10 anni, raramente nell'adolescenza o in età adulta, con crisi focali motorie. Seguono epilessia parziale continua, crisi focali polimorfe, crisi tonico-cloniche di un emi-lato o generalizzate ed emiplegia, inizialmente postcritica e poi permanente. Il decorso è progressivo con: aumento nella frequenza delle crisi, comparsa di deficit mentali e neurologici lateralizzati permanenti e progressivi; scarsa risposta alla terapia farmacologica; l'emisferectomia o l'emisferotomia può essere l'unica terapia efficace. Nessun esame strumentale o di laboratorio risulta patognomonico; la diagnosi è possibile sulla base del decorso clinico e dei dati strumentali nel loro insieme. EEG intercritico: graduale comparsa di O delta polimorfe di ampio voltaggio, inizialmente dal lato affetto e poi bilateralmente con predominanza emisferica; costanti P o PO intercritiche. EEG critico: variabile, spesso multifocale, a volte senza modificazioni. RM: emiatrofia progressiva, a inizio per lo più dalla regione temporo-insulare. **Eziologia:** sconosciuta; probabile encefalite cronica di possibile natura autoimmune

Condizioni con crisi epilettiche che non richiedono una diagnosi di epilessia: comprendono le crisi neonatali benigne (non familiari), le crisi febbrili, le crisi riflesse, le crisi da abuso di alcol, le crisi indotte da farmaci o da altre sostanze chimiche, le crisi subitane e precoci post traumatiche, le crisi isolate o gruppi isolati di crisi e le crisi raramente ripetute (oligoepilessia).

Le crisi neonatali benigne esordiscono tra uno e 7 giorni di vita (per lo più 4-5). EEG: *pattern* teta puntuto, alternante. EEG critico: P o O lente ritmiche, per lo più nelle regioni rolandiche, unilaterali o generalizzate. **Prognosi eccellente:** non ricorrenza delle crisi e normale sviluppo; talvolta deficit minori della sfera cognitiva. **Eziologia:** sconosciuta ma probabilmente ambientale.

Le crisi febbrili esordiscono tra: 6 mesi e 5 anni. Crisi generalizzate, per lo più cloniche, ma anche toniche o con ipotonia, raramente unilaterali o a insorgenza focale, scatenate dalla febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), in assenza di infezioni o altre cause neurologiche; legate all'età. Le crisi sono distinte in: febbrili semplici (cloniche generalizzate, di durata <15 minuti, senza ricorrenza entro 24 ore o nello stesso episodio febbrile) e febbrili complesse (durata >15 minuti o ricorrenza nelle 24 ore o caratteristiche focali o lateralizzate). **Eziologia:** trasmissione genetica complessa. Prevalenza intorno al 2-4%. Alta familiarità con rischio nei fratelli e nei figli di un affetto di oltre 3 volte rispetto alla popolazione generale. **Prognosi:** rischio di sviluppare crisi afebrili e epilessia di 6 volte maggio-

re rispetto alla popolazione generale; sviluppo psicomotorio nella norma.

Le crisi riflesse sono crisi che sono obiettivamente e consistentemente dimostrate essere scatenate da uno stimolo afferente specifico (elementare, come flash luminoso, *startle*, tono, oppure strutturato) o da un'attività del paziente (semplice, come un movimento, oppure elaborato come un'attività cognitiva, per esempio leggere o giocare a scacchi). Possono avere un'eziologia idiopatica, sintomatica o probabilmente sintomatica.

Le crisi acute sono causate da una condizione morbosa che determina un danno strutturale o metabolico encefalico. Il trattamento non è necessario se le crisi rimangono isolate. Anche per le crisi da sospensione di alcol non è necessario un trattamento continuativo con antiepilettici.

Alcuni soggetti possono presentare in modo isolato una crisi o anche uno SE. Altri possono avere, a prescindere dal trattamento, solo poche crisi nell'arco della vita. Anche in questi casi il trattamento profilattico può non essere indicato.

Appendice 3

Malattie spesso associate a crisi e sindromi epilettiche

Epilessie miocloniche progressive (EPM):

- ceroido lipofuscinosi
- sialidosi
- malattia di Lafora
- malattia di Unverricht-Lundborg
- distrofia neuroassonale
- MERF
- atrofia dentatorubropallidoluisiana
- altre

Disturbi neurocutanei:

- complesso della sclerosi tuberosa
- neurofibromatosi
- ipomelanosi di Ito
- sindrome del nevo epidermico
- sindrome di Sturge-Weber

Malformazioni dovute ad anomalie dello sviluppo corticale:

- lissencefalia isolata
- sindrome di Miller-Dieker
- lissencefalia *X-linked*
- eterotopia subcorticale a banda
- eterotopia nodulare periventricolare
- eterotopia focale
- emimegalencefalia
- sindrome bilaterale perisilviana
- polimicrogiria unilaterale o bilaterale
- schizencefalia
- displasia corticale focale o multilobare
- microdisgenesia

Altre malformazioni cerebrali:

- sindrome di Aicardi
- sindrome PEHO
- sindrome acrocallosa
- altre

Tumori:

- DNET
- gangliocitoma
- ganglioglioma
- angioma cavernoso
- astrocitoma
- amartoma ipotalamico (con crisi gelastiche)
- altri

Anomalie cromosomiche:

- monosomia parziale 4P o sindrome di Wolf-Hirshhorn
- trisomia 12 p
- sindrome da inversione duplicazione 15
- cromosoma 20 ad anello
- sindrome di Angelman
- altre

Malattie monogeniche mendeliane con meccanismi patogenetici complessi:

- sindrome del cromosoma X fragile
- sindrome di Rett
- altre

Malattie metaboliche ereditarie:

- iperglicinemia non chetotica
- acidemia p-glicerica
- acidemia propionica
- deficienza di sulfito-ossidasi
- deficienza di fruttosio 1-6 difosfatasi
- altre acidurie organiche
- deficienza di piridossina
- aminoacidopatie (fenilchetonuria, urine a sciroppo d'acero eccetera)
- disordini del ciclo dell'urea
- disordini del metabolismo di carboidrati
- disordini del metabolismo della biotina
- disordini del metabolismo dell'acido folico e della B12
- deficienza della proteina di trasporto del glucosio
- malattia di Menkes
- disordini da accumulo di glicogeno
- malattia di Krabbe
- deficienza di fumarasi
- disordini dei perossisomi
- sindrome di San Filippo

- malattie mitocondriali (deficienza della piruvato deidrogenasi, difetti della catena respiratoria, MELAS)

Encefalopatie non progressive dovute a lesioni cerebrali ischemiche, anossiche o infettive occorse in epoca prenatale o perinatale:

- porencefalia
- leucomalacia periventricolare
- microcefalia
- calcificazioni e altre lesioni dovute a toxoplasmosi, MCV, HIV eccetera

Infezioni postatali:

- cisticercosi
- encefalite da *Herpes*
- meningite batterica
- altre

Altri fattori postatali:

- trauma cranico
- abuso di alcol e droghe
- *stroke*
- altre

Miscellanea:

- malattia celiaca (epilessia con calcificazioni occipitali e malattia celiaca)
- sindrome dell'epilessia del nord
- sindrome di Coffin-Lowry
- malattia di Alzheimer
- malattia di Huntington
- malattia di Alper

Appendice 4

Disturbi in diagnosi differenziale con le crisi epilettiche

Fenomeni normali: possono non essere correlate a patologie sensazioni somatosensoriali, visive, uditive, olfattive, gustative, autonome, addominali o psichiche (*déjà vu e jamais vu*) anche se ricorrenti e stereotipate

Sincopi: una sincope può essere associata a scosse cloniche, revulsione oculare e brevi automatismi. Una crisi epilettica può essere caratterizzata da sintomi autonomi e sincopali

Spasmo affettivo (spasmo cianotico): in bambini con esordio tra i 6 e 18 mesi. In seguito a un evento spiacevole di diversa natura si osserva pianto con interruzione della respirazione in inspirazione, apnea, cianosi labbra e volto. E' possibile perdita di coscienza e ipotonia, raramente seguite da ipertono generalizzato o qualche clonia. Dura meno di un minuto con risoluzione spontanea

Spasmo pallido (sincope riflessa vaso vagale): in seguito a traumi di lieve entità, soprattutto della testa, non preceduto da pianto, caratterizzato da pallore intenso, sudorazione fredda e perdita di coscienza, talora seguiti da ipertono, con opistotono o breve crisi clonica. Più frequente fra i 12 e i 18 mesi di vita, durante l'acquisizione della marcia

Attacchi di panico: paura, parestesie, sintomi di depersonalizzazione e psicosensoriali si possono verificare in situazioni che inducono ansia ma anche senza apparente causa scatenante

Crisi psicogene: una crisi psicogena può imitare una crisi epilettica. Alcuni comportamenti bizzarri possono essere causati da crisi epilettiche

Ipoglicemia: si può verificare in pazienti diabetici per utilizzo sbagliato dei farmaci o in alcolisti dopo un'abbondante bevuta. Caratteristiche: confusione, sonnolenza, sudorazione, tremore e, più di rado, crisi epilettiche

Attacchi ischemici transitori (TIA): in alcuni pazienti anziani può essere difficile distinguere un TIA da alcune crisi focali somatosensoriali

Disturbi parossistici del movimento: sono rari; si manifestano con improvvisi attacchi distonici o coreoatetosici, più frequentemente indotti da movimenti e devono essere distinti dalle crisi focali motorie

Spasmi tonici in altre malattie neurologiche: contrazioni muscolari, intense che durano alcuni minuti si possono osservare in pazienti in coma, con sclerosi multipla, malattia di Parkinson, parkinsonismi eccetera

Tic: tic multipli possono essere confusi con mioclonie. Nella sindrome di Gilles de La Tourette, è presente un comportamento compulsivo che si associa a vocalizzazione

Iperexplexia: malattia ereditaria con risposta esagerata a stimoli tattili, uditivi, visivi. Gli attacchi possono determinare perdita di tono. Nella prima infanzia predominano ipertono e apnee

Drop attack: caduta senza perdita di coscienza che si osserva durante l'età adulta. Le crisi epilettiche atoniche si verificano, essenzialmente, nei bambini e nei giovani adulti che hanno anche altri tipi di crisi

Emicrania: una marcia che dura meno di un minuto suggerisce una crisi epilettica, molti minuti un'aura emicranica. Alcune crisi occipitali che si manifestano con allucinazioni visive elementari,

amaurosi, vomito e cefalea da sole o in combinazione devono essere distinte dall'emicrania con aura o dall'emicrania basilare

Amnesia globale transitoria: si osserva in età adulta ed è caratterizzata da un'amnesia che dura da 30 minuti ad alcune ore

Mioclonie ipniche: si verificano all'addormentamento

Mioclono neonatale benigno: clonie erratiche sincrone o asincrone mono o bilaterali. Scompaiono generalmente entro il secondo, terzo mese di età

Paralisi del sonno: associati a spavento si verificano al risveglio o all'addormentamento. Sono tipiche della narcolessia

Movimenti periodici delle gambe durante il sonno: si possono osservare in pazienti anziani. Sono caratterizzati da brevi flessioni delle gambe che durano pochi secondi, con brevi intervalli in *cluster* di molti minuti

Pavor nocturnus: è tipico nei bambini. Avviene più spesso nel primo terzo della notte, durante il sonno lento. È caratterizzato da risveglio improvviso, espressione terrorizzata, confusione e disorientamento, resistenza ai tentativi di contatto, accompagnati da sintomi di attivazione del sistema nervoso autonomo. Amnesia dell'evento

Disturbi comportamentali del sonno REM: nell'età adulta e nell'anziano. È una parasonnia della fase REM caratterizzata da attività motorie di lotta, auto ed eteroaggressive durante la fase REM. È come se il paziente agisse in un sogno. Vi è amnesia dell'evento

Sonnambulismo: è una parasonnia della fase non REM più frequente nel bambino. Il soggetto sembra svegliarsi e compie attività semiautomatiche, quali mangiare, aprire le porte, vestirsi, cercare. Vi è amnesia dell'evento

Mioclono benigno della prima infanzia: flessione del capo e degli arti superiori in salve, tipico della prima infanzia, a risoluzione spontanea

Attacco di brivido (*shuddering*): durante la veglia tremori ritmici frequenti, di bassa ampiezza della testa, braccia e tronco, più raramente delle gambe (simili a brividi). Nella prima infanzia

Spasmo nutans: scuotimento della testa, torcicollo e nistagmo (anche monoculare). Esordio alla fine del primo anno di vita, remissione spontanea a 2-3 anni

Sindrome di Sandifer: episodi di estensione assiale e torsione laterale del capo, in vicinanza dei pasti, legati a reflusso gastro-esofageo. Tipico dell'infanzia

Torcicollo parossistico: inclinazione della testa spesso di breve durata, a risoluzione spontanea, preceduta da pianto, vomito, agitazione e pallore. Tipico della prima infanzia

Vertigine parossistica benigna: episodi ricorrenti non provocati di vertigine e perdita di equilibrio, nistagmo, vomito, pallore, sudorazione. Inizio nei primi 5 anni, scomparsa entro i 10 anni

Comportamenti autostimolatori, inclusa la masturbazione parossistica: adduzione delle cosce, irrigidimento, rossore, sguardo vuoto, talora contrazione ritmica degli arti e del tronco. Più frequente nelle bambine, se poste in contatto con uno stimolo inguinale casuale (tipicamente la cintura di contenimento del passeggino o del seggiolone)

Sindrome di Munchausen by proxy: crisi riferite come epilettiche e testimoniate solo da un genitore, più frequentemente dalla madre. È un disturbo psichico del genitore che fabbrica sintomi nel figlio o causa una malattia che richiede ripetuti esami o ospedalizzazione

Appendice 5

Principali farmaci antiepilettici

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Carbamazepina Tegretoil ® (cp, cp CR) Disponibili prodotti generici (no cp CR)	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria Crisi generalizzate tonico-cloniche (no assenze e mioclonie)	cp 200 e 400 mg; cp a rilascio prolungato (CR) 200 e 400 mg; sciroppo 2% Dose iniziale 100 mg/die mantenimento 400-1600 mg/die (minore nei bambini); BID, TID	Sonnolenza, sedazione, stanchezza, vertigini, atassia, diplopia, visione indistinta, cefalea, insonnia, aggravamento delle crisi, disturbi gastrointestinali, tremore, aumento di peso, impotenza, variazioni del comportamento e dell'umore, disturbi epatici, rash (incluso sindrome di Stevens Johnson), discrasia midollo osseo, iponatriemia, ritenzione idrica e nefrite	Ossidazione; CYP3A4. Il derivato epossido è un metabolita attivo che può contribuire agli effetti tossici. Ha un ampio numero d'interazioni sia con i FAE sia con altri farmaci. E' un induttore enzimatico. Interagisce con i CO e gli anticoagulanti orali
Clobazam Frisium ®	Terapia d'associazione: tutte le crisi	cp rigide 10 mg Dose iniziale 10 mg/die mantenimento 10-30 mg/die o più nell'adulto; bambini tra i 3 e 12 anni circa la metà della dose; OID, BID	Sonnolenza, sedazione, vertigini, astenia, visione offuscata, irrequietezza, atassia, aggressività, disturbi del comportamento, sintomi da astinenza	Ossidazione; CYP2C19, CYP3A4. N-desmetilclobazam e 4'-idrossinorclobazam sono metaboliti attivi Stiripentolo inibisce fortemente CYP2C19 determinando un aumento delle concentrazioni di 4'-idrossinorclobazam
Clonazepam Rivotril ®	Monoterapia e terapia d'associazione: tutte le crisi	cp 0,5 e 2 mg; gtt 0,25% (1 gtt = 0,1 mg) Dose iniziale 0,25 mg/die mantenimento 0,5-4 mg/die nell'adulto e 0,5-3 mg/die nel bambino in relazione all'età; OID, BID	Sonnolenza e sedazione (comune e spesso importante), effetti cognitivi, atassia, variazioni della personalità e del comportamento, iperattività, irrequietezza motoria, aggressività, reazioni psicotiche, aggravamento delle crisi, ipersalivazione, leucopenia, sintomi d'astinenza	Riduzione e acetilazione; CYP3A4 Metabolismo accelerato da farmaci induttori

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Diazepam Diazelemus ® (f) Noan ® (f) Micronoan ® (microclist) Valium ® (f) Diastat® (gel rettale non in commercio in Italia) Disponibili prodotti generici (f)	CF, SE	f 10 mg/2ml; f 10 mg/1ml; microclist 5 mg/2,5 ml Nelle CF: 250 microg/kg ev o 500 microg/kg per via rettale Nello SE vedi protocolli specifici	Depressione respiratoria, ipotensione, sedazione, letargia, vertigini atassia, ipotonia	Idrossilazione + N-demetilazione; CYP2C19 e CYP3A4. N-desmetildiazepam e oxazepam sono metaboliti attivi Sono comuni minori interazioni di modesto significato clinico
Etosuccimide Zarontin ®	Monoterapia e terapia d'associazione: crisi d'assenza	cp 250 mg; sciroppo 5% (250 mg/5ml) Dose iniziale 250 mg/die nell'adulto e 10-15 mg/kg/die nel bambino mantenimento 750-2000 mg/die nell'adulto e 20-40 mg/kg/die nel bambino	Sintomi gastrointestinali, sonnolenza, atassia, diplopia, cefalea, sedazione, disturbi del comportamento, reazioni psicotiche acute, sintomi extrapiramidali, discrasia ematica, <i>rash</i> , <i>lupus eritematosus</i> sistemico	Ossidazione; CYP3A4 I livelli di etosuccimide sono aumentati da valproato e possono essere ridotti da carbamazepina, fenitoina e fenobarbital. Non interagisce con i CO e gli anticoagulanti orali
Felbamato Taloxa ®	Terapia d'associazione crisi generalizzate farmacoresistenti (sindrome di Lennox-Gastaut)	cp 400 e 600 mg; sciroppo (600 mg/5ml) Dose iniziale 800 mg/die nell'adulto, 15 mg/kg nel bambino mantenimento 1200-3000 BID, TID	Insufficienza epatica grave, anemia aplastica, <i>rash</i> (incluso sindrome di Stevens Johnson), insonnia, perdita di peso, disturbi gastrointestinali, stanchezza, vertigini, sonnolenza, variazioni del comportamento, atassia, disturbi del <i>visus</i> , variazioni dell'umore, reazioni psicotiche	Ossidazione (>50%) ed escrezione renale (>30%); isoforme CYP inducibili Il felbamato aumenta la concentrazione di fenobarbital, fenitoina, epossido della carbamazepina e valproato. Riduce la concentrazione di carbamazepina. Fenitoina, fenobarbital e carbamazepina riducono i livelli di felbamato. Il valproato aumenta i livelli del felbamato. Interagisce con i CO

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Fenitoina Dintoina ® Aurantin ® (f) Proaurantin ® (f di fosfenitoina non disponibili in Italia)	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione. Crisi generalizzate tonico-cloniche (no assenze e mioclonie). Per via venosa SE	cp 100 mg; f 250 mg/5ml (uso ospedaliero) Dose iniziale 100-200 mg/die nell'adulto, 5 mg/kg/die nel bambino mantenimento 100-300 mg/die nell'adulto e 4-8 mg/die nel bambino; OID, BID Nello SE vedi protocolli specifici	Atassia, vertigini, sedazione, cefalea, discinesie, encefalopatia acuta, ipersensibilità, aggravamento delle crisi, rash (incluso sindrome di Stevens Johnson), febbre, discrasie ematiche, iperplasia gengivale, effetti cosmetici della faccia (<i>coarsed</i>), irsutismo, neuropatia periferica, osteomalacia, ipocalcemia, disfunzioni ormonali, perdita della libido, alterazioni del tessuto connettivo, pseudolinfoma, epatite, vasculite, miopatia, difetti della coagulazione, ipoplasia del midollo osseo. Per via venosa: ipotensione, blocco AV, arresto cardio-respiratorio, flebite ed edema (<i>sindrome purple glove</i>)	Ossidazione; CYP2C9 e CYP2C19. Eliminazione saturabile (dose dipendente). Alcuni metaboliti intermedi possono contribuire agli effetti tossici La fenitoina ha un grande numero d'interazioni con gli antiepilettici e con altri farmaci. E' un induttore enzimatico e interagisce con i CO e gli anticoagulanti orali
Fenobarbital Gardenale ® Luminale ® Luminalette ® (cp 15 mg) Disponibili prodotti generici (f)	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione. Crisi generalizzate tonico-cloniche. Per via venosa SE	cp 50 e 100 mg; cp 15 mg; f 30 mg/1 ml, 100 mg/1 ml, 100 mg/2 ml, 200 mg/1 ml (uso ospedaliero) Dose iniziale 30-50 mg/die mantenimento 50-150 mg/die negli adulti e 3-8 mg/kg nei bambini OID, BID Nello SE vedi protocolli specifici	Sedazione, atassia, vertigini, insonnia, iperattività (bambini), variazioni dell'umore (soprattutto depressione), aggressività, alterazioni cognitive, impotenza, riduzione della libido, deficit di folati, deficit di vitamina K e D, osteomalacia, contrattura di Dupuytren, sindrome della spalla rigida, anomalie del connettivo, <i>rash</i> e altre reazioni cutanee gravi	Ossidazione + n-glucosidazione (75%) e escrezione renale (25%); CYP2C9 e CYP219. Metaboliti intermedi possono contribuire agli effetti tossici Fenobarbital ha numerose interazioni con gli antiepilettici e altri farmaci. E' un induttore enzimatico e interagisce con i CO e gli anticoagulanti orali

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Gabapentin Neurontin ® Disponibili prodotti generici (cp)	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione	cp 100, 300, 400 mg Dose iniziale 300 mg/die mantenimento 800-3600 mg/die	Sonnolenza, vertigini, aggravamento delle crisi, atassia, cefalea, tremore, diplopia, nausea, vomito, rinite, edema periferico	Escrezione renale immodificata Nessuna interazione significativa segnalata
Lamotrigina Lamictal ® (cp dispersibili) Disponibili prodotti generici (no cp dispersibili)	Monoterapia e terapia d'associazione pazienti >12 anni con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione. Crisi generalizzate tonico-cloniche e assenze (no mioclonie)	cp dispersibili 5, 25, 50, 100, 200 mg Dose iniziale 12,5-25 mg/die mantenimento 100-200 mg in monoterapia o in associazione a valproato 200-400 mg/die in associazione a farmaci induttori	<i>Rash</i> incluso la sindrome di Stevens Johnson (più comune in corso di terapia con valproato e con ridotta frequenza con la lenta titolazione), reazioni da ipersensibilità con coinvolgimento di più organi, discrasia ematica, tic, insonnia, cefalea, atassia, diplopia, vertigini, sonnolenza, insonnia, depressione, psicosi, tremore, aggravamento delle crisi (mioclonie)	Glucuronide coniugazione; UGT1A4. Autoinduzione I livelli di lamotrigina sono ridotti da fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e altri farmaci induttori enzimatici. I livelli di lamotrigina sono aumentati da valproato. La lamotrigina è un autoinduttore. Può ridurre lievemente i livelli di estroprogestinici dei CO ma i CO possono ridurre i livelli di lamotrigina in modo significativo
Levetiracetam Kepra ®	Terapia d'associazione in pazienti >4 anni con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione. Crisi tonico-cloniche e miocloniche (sindrome di Janz)	cp 500 e 1.000 mg Dose iniziale 500 mg/die mantenimento 1.000-3.000 mg/die	Sonnolenza, astenia, vertigini, lesioni accidentali, cefalea, anoressia, diarrea, dispepsia, nausea, amnesia, atassia, diplopia, depressione, instabilità emotiva, turbe del comportamento e disturbi psichiatrici in pazienti con precedente storia, irrequietezza, insonnia, nervosismo, aggressività, psicosi, tremore, infezioni	Escrezione renale (75%) e idrolisi (25%) Nessuna interazione significativa segnalata

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Lorazepam Tavor ®	SE e crisi acute (incluso l'astinenza da alcol)	f 4 mg (uso ospedaliero) Vedi protocolli specifici per lo SE	Depressione respiratoria, ipotensione, sedazione, letargia, vertigini atassia, ipotonia	Glucuronide coniugazione (>70%) escrezione renale e idrolisi; UGT
Midazolam Ipnovel ®	Anestesia (utilizzato nello SE refrattario ma anche nello SE iniziale)	f 5 mg/1 ml, f 15 mg/3 ml (uso ospedaliero) Vedi protocolli specifici per lo SE	Depressione respiratoria, ipotensione, sedazione, letargia, vertigini atassia, ipotonia	Idrossilazione; CYP3A4/3A5
Disponibili prodotti generici (f)				
Oxcarbazepina Tolep ®	Monoterapia e d'associazione in pazienti >3 anni con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione	cp 300 e 600 mg Dose iniziale 600 mg/die. mantenimento 900-2400 mg/die nell'adulto, dosi minori nel bambino	<i>Rash</i> e altre reazioni cutanee gravi, sonnolenza, cefalea, iponatremia acuta e cronica (specialmente nell'anziano), aumento di peso, alopecia, nausea, disturbi gastrointestinali, discrasie ematiche	Profarmaco del metabolita attivo 10-monoidrossiderivato (MHD) eliminato tramite glucuronide coniugazione (>50%) ed escrezione renale (>30%); UGT Oxcarbazepina ha meno interazioni di carbamazepina. A dosi alte interagisce con i CO (non testata a alte dosi l'interazione con gli anticoagulanti orali)
Nitrazepam Mogadon ®	Terapia d'associazione: tutte le crisi	cp 2,5 mg Dose iniziale 1,25 mg/die mantenimento 1 mg/kg/die. OID, BID	Atassia, sonnolenza, ipersalivazione, leucopenia, orticaria, reazioni paradosse (aggressività, iperattività, insonnia) e da astinenza	Riduzione e eliminazione renale
Pregabalin Lyrica ®	Terapia d'associazione in pazienti adulti con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione	cp 75, 150, 300 mg: dose iniziale 150 mg/die mantenimento 300-600 mg/die BID, TID	Vertigini, sonnolenza, aggravamento delle crisi, neutropenia incremento ponderale, anoressia, secchezza della bocca, ipoglicemia, variazioni dell'umore, irrequietezza, agitazione, insonnia, visione indistinta, distensione addominale, sudorazione, edema periferico	Escrezione renale immodificata Nessuna interazione significativa segnalata

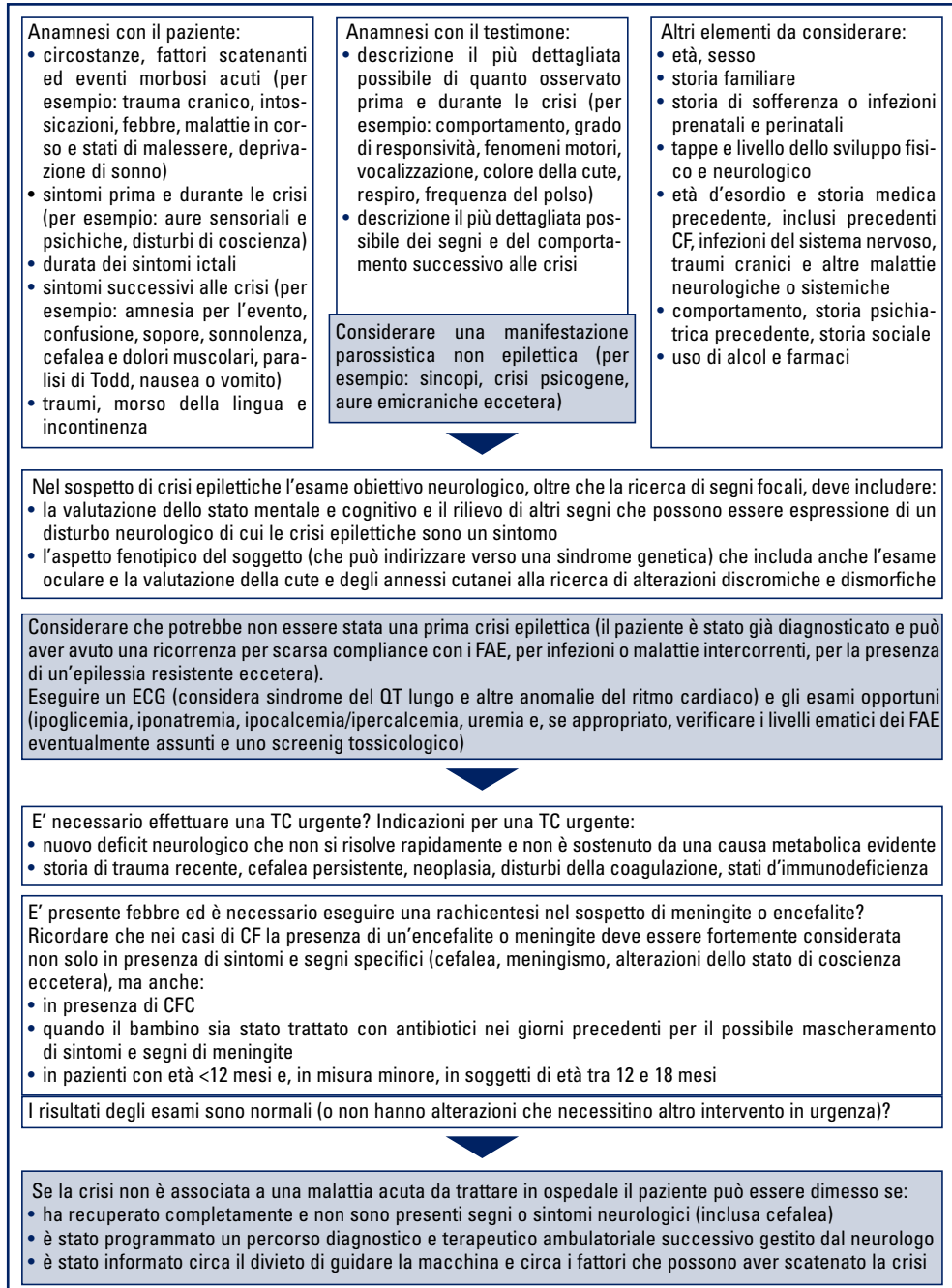
Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Primidone Mysoline ®	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione. Crisi generalizzate tonico-cloniche	cp 250 mg Dose iniziale 125 mg/die mantenimento 500-1.500 mg/die nell'adulto 250-1.000 mg/die nel bambino	Vertigini e nausea all'inizio della terapia. Altri eventi avversi come fenobarbital	Profarmaco di fenobarbital e feniletilmalonamide. Ossidazione ed escrezione renale. Metaboliti intermedi possono contribuire agli effetti tossici Il primidone ha numerose interazioni con gli antiepilettici e altri farmaci. E' un induttore enzimatico e interagisce con i CO e gli anticoagulanti orali
Propofol Diprivam ® Disponibili prodotti generici	Anestesia (utilizzato nello SE refrattario)	f 20 mg/ml (uso ospedaliero) Nello SE vedi protocolli specifici	Depressione respiratoria, ipotensione, lipemia, acidosi metabolica e rabdomiolisi (bambini piccoli), movimenti involontari <i>seizure like</i>	Metabolismo epatico e glucuronide coniugazione con formazione di metaboliti non attivi escreti per via renale
Tiagabina Gabitril ®	Terapia d'associazione in pazienti >12 anni con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione	cpr 5, 10, 15 mg Dose iniziale 15 mg/die mantenimento 30-45 mg/die in associazione a induttori enzimatici, 15-30 mg/die in associazione a non induttori enzimatici; BID, TID	Vertigini, stanchezza, nervosismo, tremore, diarrea, cefalea, confusione, psicosi, sintomi simil influenzali, atassia, depressione, <i>stupor</i> , stato epilettico non convulsivo	Ossidazione; CYP3A4 I livelli di tiagabina sono diminuiti da farmaci che inducono il metabolismo epatico
Tiopental Pentotal sodium ®	Anestetico (utilizzato nello SE refrattario)	f 0,5, 1 g (uso ospedaliero) Nello SE vedi protocolli specifici	Depressione respiratoria, ipotensione, pancreatite, disturbi epatici	Bassa estrazione epatica. Metabolita attivo pentobarbitone. Eliminazione renale

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Topiramato Topamax ®	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione. Crisi tonico-cloniche generalizzate	cp 25, 50, 100, 200 mg; cp contenenti granuli 15 e 25 mg Dose iniziale 25-50 mg/die negli adulti, 0,5-1 mg/die nei bambini mantenimento 200-600 mg negli adulti, 9-11 mg/die nei bambini	Vertigini, atassia, cefalea, parestesie, tremore, sonnolenza, disfunzione cognitiva, confusione, agitazione, amnesia, turbe del linguaggio, depressione, labilità emozionale, nausea, diarrea, diplopia, perdita di peso, nefrolitiasi, glaucoma, acidosi metabolica, oligoidrosi e ipertermia	Ossidazione (20-60%) ed escrezione renale (40-80%). Isoforme CYP inducibili I livelli di topiramato sono ridotti da carbamazepina, fenobarbital e fenitoina. Interagisce con i CO ad alte dosi
Valproato di sodio Depakin ® (cp, soluz, cp Chrono, f) Valproato di magnesio Depamag ® (cp)	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini: crisi generalizzate tonico-cloniche, assenze e mioclonie. Crisi focali con o senza secondaria generalizzazione. Per via venosa utilizzabile nello SE	cp enteroprotette sale di sodio 200 e 500 mg; soluzioni per bocca 20% e 10%; cp a rilascio graduale (Crhono) 300 e 500 mg; f 400 mg/4 ml (uso ospedaliero); cp gastroresistenti sale di magnesio 200 e 500 mg Dose iniziale 400-500 mg/die negli adulti, 20 mg/kg/die nel bambino mantenimento 500-2.500 mg/die nell'adulto, 20-40 mg/kg/die nel bambino Nello SE vedi protocolli specifici	Nausea, vomito, iperammoniemia, disfunzioni endocrine, tossicità epatica grave, pancreatite, sonnolenza, disturbi cognitivi, stati confusionali, aggressività, tremore, astenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia aplastica, perdita di capelli e alterazione della loro struttura, incremento ponderale, teratogenesi (spina bifida)	Ossidazione e glucuronide coniugazione. Ossidasi mitocondriali e UGT Il valproato ha numerose e complesse interazioni con gli antiepilettici e con altri farmaci. Non interagisce con i CO. Può aumentare i livelli ematici del warfarin e facilitare il sanguinamento interferendo direttamente con le piastrine e i processi di coagulazione

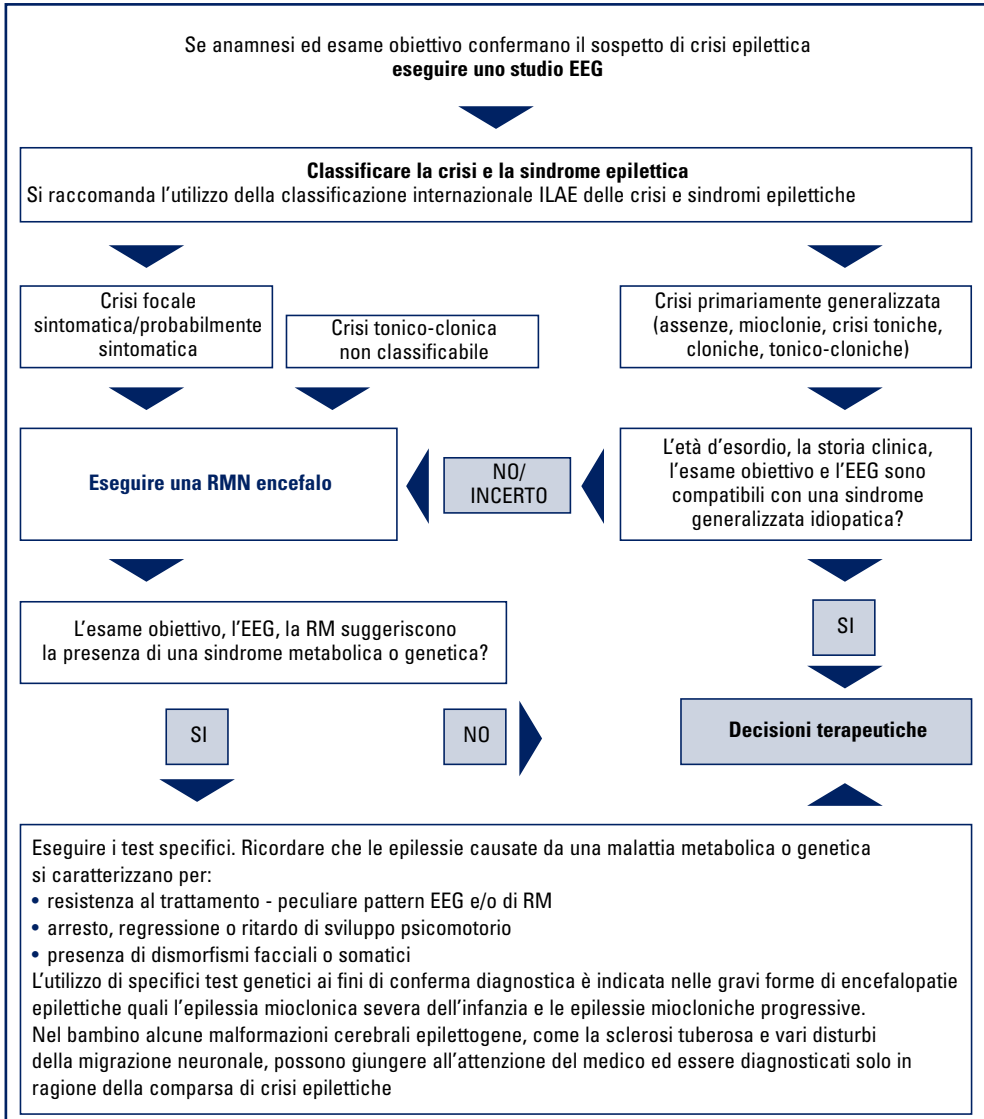
Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Vigabatrin Sabril ®	Terapia iniziale degli spasmi nella sindrome di West	cp 500 mg; bustine 500 mg Dose iniziale 500-1.000 mg/die mantenimento 1.000-3.000 mg/die nell'adulto	Gravi difetti concentrici del campo visivo (tossicità retinica), sedazione, vertigini, cefalea, atassia, parestesie, agitazione, amnesia, variazioni dell'umore (depressione), psicosi, aggressività, confusione, incremento di peso, tremore, diarrea, diplopia	Escrezione renale immodificata Il vigabatrin può ridurre i livelli di fenitoina
Zonisamide Zonegran ® (non ancora in commercio in Italia)	Terapia d'associazione pazienti adulti con crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria	cp 25, 50, 100 mg Dose iniziale 50 mg mantenimento 100-500 mg/die adulti bambini range 2-13 mg/kg; OID, BID	Stancabilità, sedazione, disturbi gastrointestinali, vertigini, cefalea, disturbi cognitivi, rash, prurito, visione indistinta, calo ponderale, nefrolitiasi, irritabilità, iperetattività, fotosensibilità, oligoidrosi e ipertermia (più frequente nei bambini)	Ossidazione, riduzione ed N-acetilazione (>50%) e escrezione renale (30%). CYP3A4 e N-acetil-transferasi I livelli di zonisamide possono venire ridotti dagli induttori enzimatici. Non sono segnalate altre interazioni clinicamente rilevanti

Appendice 6: Flow chart

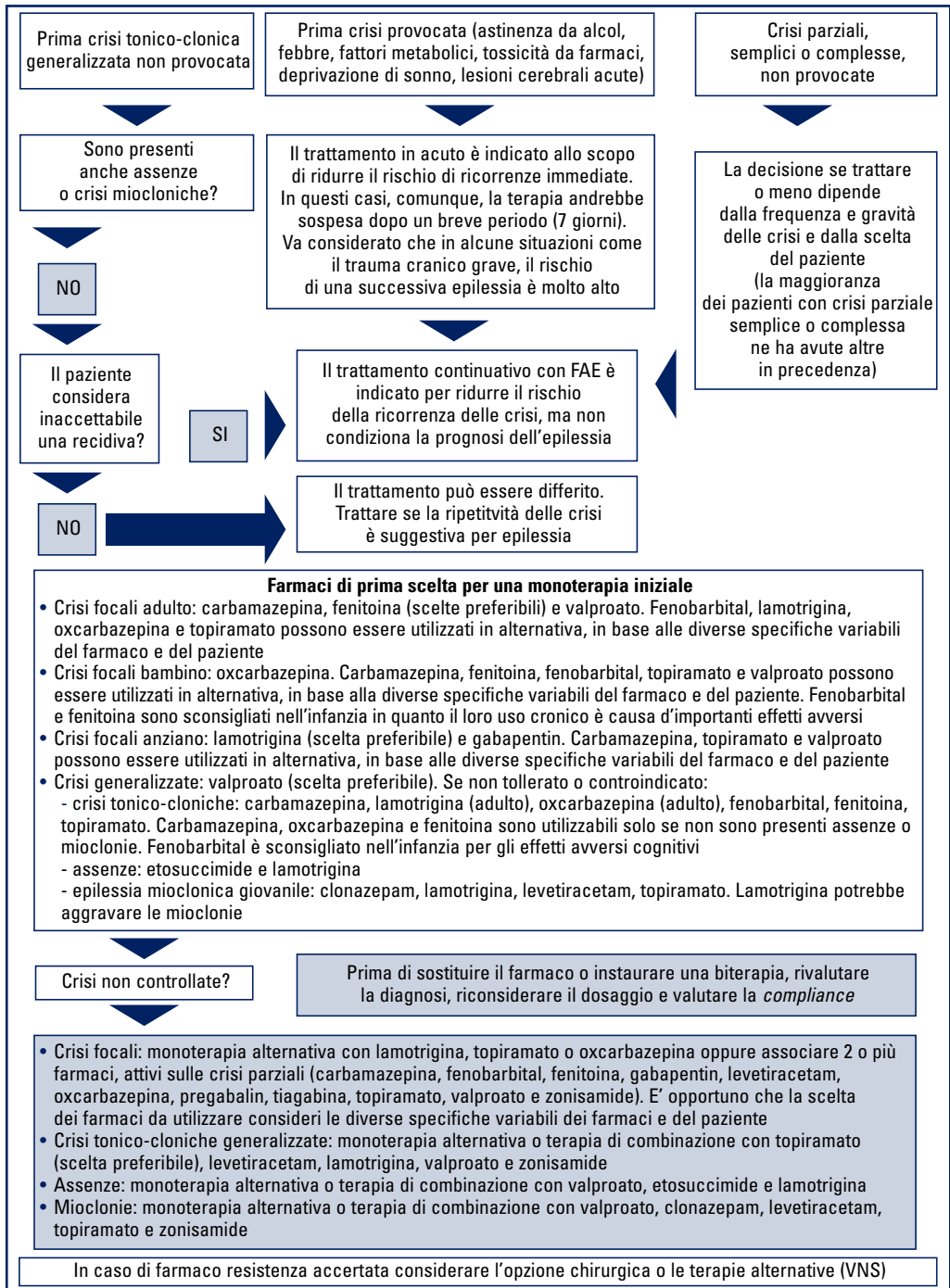
1. Percorso diagnostico nei pazienti con prima crisi epilettica



2. Percorso diagnostico nei pazienti con crisi epilettiche di nuova insorgenza (Ambulatorio)



3. Decisioni terapeutiche



4. Trattamento dello stato epilettico generalizzato convulsivo

<p style="text-align: center;">Misure generali</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilizzare la funzionalità cardiocircolatoria e respiratoria. Somministrare ossigeno • assicurare un accesso venoso. Se non ci sono controindicazioni, somministrare glucosio preceduto da tiamina 100 mg in pazienti con sospetto abuso cronico di alcol o denutrizione; 100 mg di piridossina dovrebbero essere sempre somministrati ai bambini molto piccoli con SE resistente • eseguire un prelievo venoso per: emocromo, PTT APTT fibrinogeno, CK, CK-MB, troponina, ALT, AST, LDH, amilasi, creatinemia, urea, glicemia, Na+, K+, Cl-, Ca++, Mg+, dosaggio dei FAE ed eventuali analisi tossicologiche • eseguire emogasanalisi <p style="text-align: center;">Opzioni farmacologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>Primi 20-30 minuti</p>
<p style="text-align: center;">Misure generali</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilire la causa dello SE • continuare il controllo cardiocircolatorio e respiratorio, correggere eventuali squilibri (ipossia, acidosi, disturbi elettrolitici, ipotensione eccetera) • effettuare un EEG per confermare la diagnosi e verificare l'efficacia della terapia <p style="text-align: center;">Opzioni farmacologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)] 	<p>Dopo 20-30 minuti fino a 90 minuti</p>
<p style="text-align: center;">Trasferimento in terapia intensiva</p> <p>L'anestesia generale necessita d'intubazione e ventilazione meccanica, di controllo emodinamico invasivo ed eventuale sostegno farmacologico della pressione arteriosa. E' sempre necessario il controllo EEG</p> <p style="text-align: center;">Opzioni farmacologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>burst suppression</i> o di una sua depressione (in genere con l'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] 	<p>Dopo 90 minuti</p>