



# Regione Lombardia

## LA GIUNTA

---

DELIBERAZIONE N° XI / 3677

Seduta del 13/10/2020

---

Presidente

**ATTILIO FONTANA**

Assessori regionali

FABRIZIO SALA *Vice Presidente*  
STEFANO BOLOGNINI  
MARTINA CAMBIAGHI  
DAVIDE CARLO CAPARINI  
RAFFAELE CATTANEO  
RICCARDO DE CORATO  
MELANIA DE NICHILLO RIZZOLI  
PIETRO FORONI

GIULIO GALLERA  
STEFANO BRUNO GALLI  
LARA MAGONI  
ALESSANDRO MATTINZOLI  
SILVIA PIANI  
FABIO ROLFI  
MASSIMO SERTORI  
CLAUDIA MARIA TERZI

Con l'assistenza del Segretario Enrico Gasparini

Su proposta dell'Assessore Giulio Gallera

Oggetto

ULTERIORI DETERMINAZIONI IN MERITO ALLA RETE REGIONALE DELLE NEUROSCIENZE

Si esprime parere di regolarità amministrativa ai sensi dell'art.4, comma 1, l.r. n.17/2014:

Il Direttore Generale Marco Trivelli

Il Dirigente Aida Andreassi

L'atto si compone di 65 pagine

di cui 60 pagine di allegati

parte integrante



# Regione Lombardia

## LA GIUNTA

---

### **DATO ATTO** che:

- Regione Lombardia ha da tempo avviato (2006) le reti di patologia e che dalla pluriennale esperienza di attivazione, si evidenzia che questo modello organizzativo concretizza uno strumento adeguato atto a garantire l'omogeneità di trattamento sul territorio ed il governo dei percorsi sanitari in una linea di appropriatezza e qualità degli interventi;
- dalla loro realizzazione le reti hanno, inoltre, favorito la condivisione di raccomandazioni/protocolli clinici/PDTA in senso multidisciplinare, attraverso il consenso della comunità dei professionisti delle Strutture che erogano le prestazioni;

### **VISTE:**

- la legge 14 luglio 2020, n. 81 *“Disposizioni per il riconoscimento della cefalea primaria cronica come malattia sociale”*;
- la l.r. 30 dicembre 2009 n. 33 e s.m.i. *“Testo Unico delle leggi regionali in materia di sanità”*;

**RICHIAMATA** la d.g.r. n. XI/1694 del 3 giugno 2019 *“Reti sociosanitarie: ulteriore evoluzione del modello per l'attivazione e implementazione delle nuove reti clinico-assistenziali e organizzative”* la quale fra le altre determinazioni:

- stabilisce che lo strumento idoneo per l'indirizzo e il governo delle reti, è rappresentato da un Organismo di Coordinamento per ogni singola rete, che realizzi un'area di raccordo tra il livello programmatico regionale, quello organizzativo gestionale delle Aziende e tecnico-scientifico degli operatori sociosanitari;
- stabilisce che la governance delle reti si articola, inoltre, nelle Commissioni Tecniche che, nell'ambito delle tematiche loro assegnate, effettuano un'analisi di contesto a partire dallo studio della struttura di offerta e dai dati di attività, proponendo modelli organizzativi e modalità di sperimentazione degli stessi;
- dà mandato alla DG Welfare:
  - ✓ di nominare gli Organismi di Coordinamento e di rinnovarne la nomina allo scadere del termine di validità;
  - ✓ di approvare i Piani di Rete i quali costituiscono il documento di linee guida per l'avvio o l'evoluzione di ogni specifica rete e il programma di lavoro;

**RICHIAMATO** il Decreto DG Welfare n. 18447 del 17 dicembre 2019 che ha nominato i componenti degli Organismi di Coordinamento delle Reti



## Regione Lombardia

### LA GIUNTA

---

Cardiovascolare, Diabetico-endocrinologica, delle Neuroscienze, Oncologica, Reumatologica e ne ha approvato i Piani di Rete;

**DATO ATTO**, in particolare, che per quanto riguarda la Rete delle Neuroscienze, tra gli obiettivi prioritari sono indicati gli obiettivi di censire e definire il modello organizzativo delle reti lombarde per le cefalee e per l'epilessia;

**RICHIAMATA** la d.g.r. n. XI/3477 del 5 agosto 2020 *“Determinazioni in merito alla costituzione della Rete regionale dei Centri per la diagnosi e il trattamento delle cefalee”* che:

- approva il documento tecnico *“Rete per le cefalee”*;
- dà mandato alla DG Welfare, di individuare, in collaborazione con le ATS, l'elenco definitivo dei Centri lombardi per la cefalea diversificati per livelli di complessità;
- stabilisce che il predetto elenco dei Centri lombardi per la cefalea, sarà approvato con apposito e successivo provvedimento di Giunta;

**DATO ATTO** che, secondo il percorso stabilito dalla d.g.r. n. XI/3477/2020, in base ai criteri per la definizione dei diversi livelli di intensità di cura - di cui al documento tecnico sopra nominato - e in base ai riscontri della mappatura sullo stato dell'arte dei servizi sanitari che si occupano di cefalee esistenti sul territorio, sono stati identificati e diversificati per livelli di complessità i Centri che afferiranno alla Rete regionale delle Cefalee;

**STABILITO**, pertanto, di approvare l'elenco dei Centri che afferiranno alla Rete regionale delle Cefalee di cui all'Allegato 1) parte integrante del presente provvedimento;

**DATO ATTO** che l'elenco in argomento riguarda le Strutture sanitarie che rientrano nella classificazione di II e III livello secondo i criteri previsti dalla d.g.r. n. XI/3477/2020;

**STABILITO** che per Centri di I livello della Rete regionale delle Cefalee, si intendono tutte quelle Strutture dotate della branca di neurologia;

**RITENUTO** di indicare che la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, la Fondazione Mondino Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico IRCCS di Pavia e la ASST Spedali Civili di Brescia, Centri di III livello secondo le caratteristiche definite dalla d.g.r. n. XI/3477/2020, rappresentano i



# Regione Lombardia

## LA GIUNTA

---

Centri di riferimento regionali per la diagnosi e la cura delle cefalee in funzione della specificità della casistica trattata, dei volumi di attività e della relativa esperienza diagnostica e clinica in ambito di cefalee;

**RITENUTO** di dare mandato alla DG Welfare in collaborazione con ATS di modificare/aggiornare l'elenco dei Centri di II e III livello della Rete regionale delle Cefalee secondo i criteri per la definizione dei diversi livelli di intensità di cura approvati dalla d.g.r. n. XI/3477/2020 sopra richiamata;

**VISTO** il documento tecnico "*Percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali dell'epilessia in Lombardia*" - redatto da più gruppi di lavoro afferenti all'Organismo di Coordinamento della Rete delle Neuroscienze;

**CONSIDERATO** che le linee guida espresse in tale documento hanno lo scopo di fornire ai professionisti, uno strumento condiviso e aggiornato alla luce delle più recenti acquisizioni per un'efficace e appropriata gestione delle crisi epilettiche e dell'epilessia;

**RITENUTO** di approvare il documento tecnico "*Percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali dell'epilessia in Lombardia*" - di cui all'Allegato 2) parte integrante del presente provvedimento;

**VALUTATE ED ASSUNTE** come proprie le predette determinazioni;

**A VOTI UNANIMI** espressi nelle forme di legge;

### **DELIBERA**

1. di approvare l'elenco dei Centri che afferiranno alla Rete regionale delle Cefalee, di cui all'Allegato 1) parte integrante del presente provvedimento;
2. di dare atto che l'elenco in argomento riguarda le Strutture sanitarie che rientrano nella classificazione di II e III livello, ovvero quelle Strutture organizzate in modo da assicurare elevati livelli di complessità di diagnosi e cura, nonché caratterizzate da rilevanti volumi di attività, in favore di un elevato numero di pazienti;
3. di stabilire che per Centri di I livello della Rete regionale delle Cefalee, si intendono tutte quelle Strutture dotate della branca di neurologia;



## Regione Lombardia

### LA GIUNTA

---

4. di indicare che la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, la Fondazione Mondino Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico IRCCS di Pavia e la ASST Spedali Civili di Brescia, Centri di III livello secondo le caratteristiche definite dalla d.g.r. n. XI/3477/2020, rappresentano i Centri di riferimento regionali per la diagnosi e la cura delle cefalee in funzione della specificità della casistica trattata, dei volumi di attività e della relativa esperienza diagnostica e clinica in ambito di cefalee;
5. di dare mandato alla DG Welfare, in collaborazione con ATS, di modificare/aggiornare l'elenco dei Centri di II e III livello della Rete regionale delle Cefalee secondo i criteri per la definizione dei diversi livelli di intensità di cura approvati dalla d.g.r. n. XI/3477/2020;
6. di approvare il documento tecnico *“Percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali dell'epilessia in Lombardia”* - di cui all'Allegato 2) parte integrante del presente provvedimento.

IL SEGRETARIO  
ENRICO GASPARINI

Atto firmato digitalmente ai sensi delle vigenti disposizioni di legge

## Elenco delle Strutture di II e III Livello (Centri Cefalee)

ATS	CENTRO CEFALEA - STRUTTURA II LIVELLO ENTE	CENTRO CEFALEA - STRUTTURA III LIVELLO ENTE
Bergamo	ASST BERGAMO EST	
Bergamo	ASST PAPA GIOVANNI XXIII	
Bergamo	HUMANITAS GAVAZZENI BERGAMO	
Brescia		ASST SPEDALI CIVILI
Brescia	ISTITUTO CLINICO CITTÀ DI BRESCIA	
Brianza	ASST LECCO	
Brianza	ASST MONZA	
Città Metropolitana di Milano	ASST FATEBENEFRATELLI SACCO	
Città Metropolitana di Milano	ASST GOM-NIGUARDA	
Città Metropolitana di Milano	ASST MELEGRANO-MARTESANA	
Città Metropolitana di Milano	ASST OVEST MILANESE	
Città Metropolitana di Milano	ASST RHODENSE	
Città Metropolitana di Milano		FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA
Città Metropolitana di Milano	IRCCS OSPEDALE SAN RAFFAELE	
Città Metropolitana di Milano	ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO	
Città Metropolitana di Milano	CASA CURA IGEA	
Città Metropolitana di Milano	CLINICA POLISPECIALISTICA SAN CARLO	
Città Metropolitana di Milano	IRCCS POLICLINICO SAN DONATO	
Città Metropolitana di Milano	ASST SANTI PAOLO E CARLO	
Città Metropolitana di Milano	ASST LODI	
Insubria	ASST LARIANA	
Insubria	ASST SETTE LAGHI	
Insubria	ASST VALLEOLONA	
Insubria	OSPEDALE VALDUCE	
Montagna	ASST VALCAMONICA	
Pavia	ASST PAVIA	
Pavia		FONDAZIONE MONDINO ISTITUTO NEUROLOGICO NAZIONALE A CARATTERE SCIENTIFICO IRCCS
Val Padana	ASST CREMA	
Val Padana	CASA DI CURA SAN CAMILLO CREMONA	

## Percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali dell'epilessia in Lombardia

- **Ettore Beghi**, Laboratorio Malattie Neurologiche, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano
- **Maria Paola Canevini**, Centro Epilessia, ASST Santi Paolo Carlo, Ospedale San Paolo, Milano
- **Giuseppe Capovilla**, Centro Epilessia, ASST Ospedaliera C. Poma, Mantova
- **Marco de Curtis**, UOC di Epilettologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano
- **Giovanni De Maria**, UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia, ASST Spedali Civili, Brescia
- **Silvana Franceschetti**, UOC di Neurofisiologia Clinica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano
- **Carlo Andrea Galimberti**, Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia
- **Lucio Giordano**, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Centro Regionale Epilessia Infanzia ed Adolescenza, ASST Spedali Civili, Brescia
- **Monica Lodi**, UOC di Neurologia Pediatrica, Centro di Epilettologia, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Fatebenefratelli, Milano
- **Anna Maria Marconi**, Clinica Ostetrica e Ginecologica, ASST Santi Paolo Carlo, Ospedale San Paolo, Milano.
- **Massimo Mastrangelo**, UOC Neurologia Pediatrica, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale V.Buzzi, Milano
- **Fabio Minicucci**, Centro Epilessia, Ospedale San Raffaele, Milano
- **Laura Pogliani**, UOC Pediatria/Neonatologia, ASST OVEST MI Ospedale di Legnano, Legnano
- **Antonino Romeo**, UOC Neurologia Pediatrica, Centro di Epilettologia Infantile, ASST Fatebenefratelli Sacco Ospedale Fatebenefratelli, Milano
- **Laura Tassi**, Centro di Chirurgia dell'Epilessia *Claudio Munari*, ASST Ospedale Niguarda, Milano
- **Pierangelo Veggiotti**, UOC Neurologia Pediatrica, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale V.Buzzi, Milano
- **Elena Zambrelli**, Centro Epilessia, ASST Santi Paolo Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

### 1. Concetti generali

Le informazioni riguardanti la diagnosi e la terapia dell'epilessia sono in continua evoluzione grazie ai risultati della ricerca che contribuiscono a definire sempre meglio le caratteristiche della malattia e le modalità di trattamento. Gli organismi internazionali, in primis la Lega Internazionale contro l'Epilessia (International League Against Epilepsy - ILAE), mettono a disposizione degli addetti ai lavori documenti aggiornati che guidano ad una gestione ottimale ed omogenea della malattia ed al tempo stesso permettono di integrare le figure professionali coinvolte per un corretto percorso diagnostico-terapeutico.

Sul territorio l'epilessia è gestita da diversi operatori sanitari il cui coinvolgimento dipende dalla gravità della malattia e, conseguentemente, dalla necessità di ricorrere a strumenti diagnostici e terapeutici di diversa complessità. Una integrazione di queste figure è fondamentale per una corretta gestione dell'epilessia e per un uso razionale delle risorse sanitarie.

L'ILAE ha recentemente pubblicato la revisione della classificazione delle crisi epilettiche (Fisher 2017) e delle epilessie (Scheffer 2017) ed ha introdotto una nuova modalità di classificazione degli stati epilettici (Trinka 2015). Anche la definizione di epilessia è stata recentemente riformulata (Fisher 2014) con importanti conseguenze per i sistemi sanitari.

Il presente documento è stato redatto da più gruppi di lavoro e riassume in un articolato piano diagnostico-terapeutico la gestione dell'epilessia sul territorio lombardo, nel rispetto delle più recenti acquisizioni e nell'intento di integrare e coordinare le attività delle figure professionali che se ne fanno carico. Nel documento sarà dato particolare rilievo alle peculiarità della malattia in alcune fasce della popolazione (bambini, adulti, anziani, donne in età fertile), nel suo decorso (alla prima crisi, nel follow-up), in condizioni di urgenza (stato di male epilettico) e sulla base della risposta al trattamento (farmacosensibilità, farmacoresistenza). Queste peculiarità sono oggetto di trattazioni separate.

### **Modalità di ricerca e valutazione delle fonti bibliografiche di riferimento**

La ricerca delle fonti bibliografiche è stata effettuata separatamente da ciascun gruppo di lavoro. Il materiale esaminato ha riguardato anzitutto linee-guida pubblicate o accessibili nel web, review Cochrane ed altre revisioni sistematiche della letteratura e, ove necessario, singoli contributi scientifici. La qualità delle evidenze scientifiche ed il conseguente peso delle raccomandazioni sono stati valutati, ove possibile e se non altrimenti indicato, utilizzando il manuale dell'*American Academy of Neurology* (AAN) (**Allegato**). Secondo i parametri utilizzati dall'AAN, la qualità di ogni contributo scientifico è suddivisa in 4 classi delle quali la più elevata (**Classe I**) è rappresentata dagli studi metodologicamente più robusti e la più bassa (**Classe IV**) dalle casistiche cliniche e dai *case report*. La forza delle conseguenti raccomandazioni varia da definita (**A**) a probabile (**B**), possibile (**C**), non calcolabile per informazione assente o conflittuale (**U**).

### **Definizione e classificazione delle crisi epilettiche e delle epilessie**

La **crisi epilettica** deve essere infatti considerata un sintomo mentre per **epilessia** si intende una condizione nella quale si riconosce una tendenza delle crisi a ripetersi nel tempo.

Le **crisi epilettiche** sono manifestazioni cliniche ad occorrenza accessuale con esordio ad ogni età e imprevedibile ricorrenza nella maggioranza dei casi. Le crisi presentano un'eziologia variabile e possono essere una manifestazione clinica sporadica o unica della malattia di base; il controllo di quest'ultima può determinarne la scomparsa. In molti pazienti le crisi hanno invece un decorso cronico indipendente dall'andamento della causa e possono richiedere un trattamento di lunga durata, in genere con terapia farmacologica.

L'ILAE utilizza la seguente definizione di crisi epilettica: **“una transitoria comparsa di segni e/o sintomi dovuta ad un'anomala, eccessiva o sincrona attività neuronale cerebrale”** (Fisher 2017).

L'approccio diagnostico prevede anzitutto la diagnosi differenziale con altre cause di disturbo neurologico parossistico con maggiore frequenza comprende:

- Lipotimie e sincopi
- TIA, drop attack, amnesia globale transitoria, etc
- Crisi psicogene non epilettiche
- Disturbi parossistici in sonno (REM Behavior Disorders, Restless Legs Syndrome, etc)
- Disturbi del movimento (distonie, discinesie, etc)
- Altro (emicrania, vertigine parossistica, etc)

Per i dettagli, si rimanda all'*Handbook of Clinical Neurology* (Stefan & Theodore 2012) o ad altro manuale di riferimento.

Confermata la natura epilettica della crisi, è necessaria una chiara differenziazione da una parte fra crisi epilettica e epilessia e, dall'altra, fra crisi epilettiche singole e stato epilettico (SE).

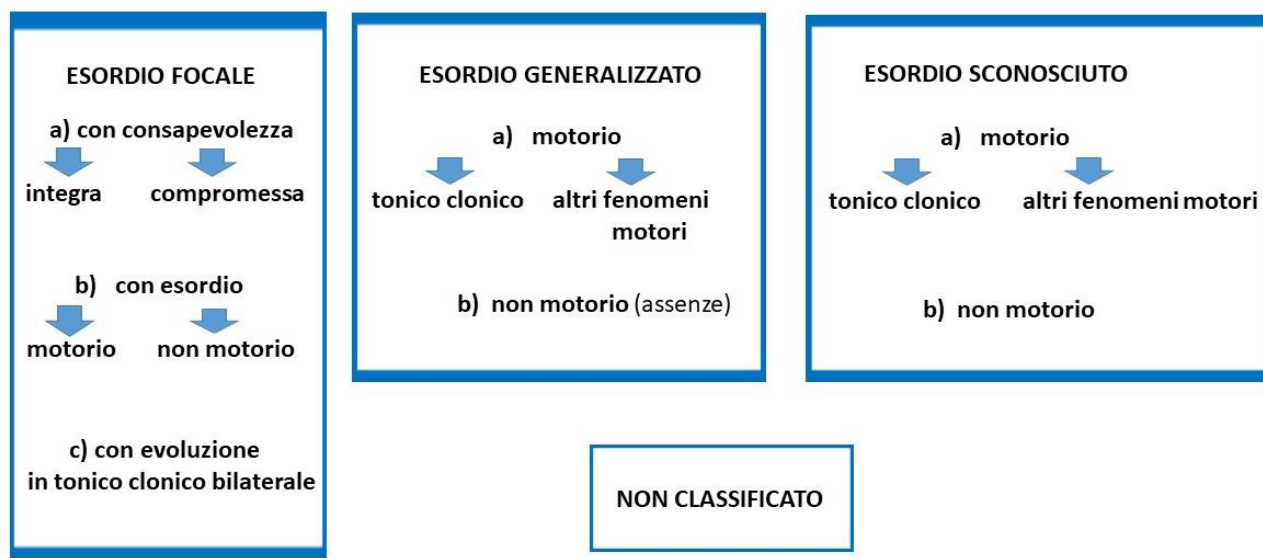


Non è possibile formulare criteri semiologici assoluti per le manifestazioni epilettiche. Qualunque segno o sintomo neurologico può però essere la manifestazione di una crisi che a volte si caratterizza anche con allucinazioni sensoriali, con falsi ricordi, sensazioni di paura o segni di altro genere (Fisher 2017). I segni e i sintomi che compaiono durante la crisi hanno stretta relazione con la sede anatomica della crisi e la maggiore o minore diffusione della scarica neuronale patologica si correla abitualmente con il sommarsi di manifestazioni diverse nel corso del singolo episodio.

Sulla base della presenza o assenza di attività motoria le crisi epilettiche si suddividono in:

- *Non convulsive* - In casi non frequenti ma ampiamente documentati è possibile che un segno deficitario (afasia, confusione ecc.) sia l'unico elemento clinico rilevabile nel paziente. Questa caratteristica può essere presente nei cosiddetti "SE non convulsivi" che entrano in diagnosi differenziale con tutte le altre condizioni caratterizzate da stato confusionale acuto ("delirium").
- *Convulsive* - In genere sia le crisi che gli SE si manifestano con segni motori involontari coinvolgenti distretti corporei variabili e in associazione a disturbi di coscienza e vigilanza più o meno completi.

La nuova classificazione (Fisher 2017) divide le crisi epilettiche in crisi ad esordio focale, ad esordio generalizzato e a sede di esordio sconosciuta (**Figura 1.1**). Le crisi ad esordio focale possono essere caratterizzate o meno da una compromissione della "consapevolezza" ("awareness") e possono o meno evolvere verso una generalizzazione bilaterale tonico-clonica. Il sintomo o segno iniziale determina la classificazione della crisi e la comparsa, in un momento qualsiasi nel corso dell'episodio, di una compromissione della coscienza o della vigilanza, da cui consegue la classificazione in crisi con compromissione della "consapevolezza".



**Figura 1.1 Classificazione ILAE delle crisi epilettiche (Fisher 2017)**

In presenza di una prima crisi epilettica il problema clinico è stabilire se si tratti della prima evidenza di una condizione cronica caratterizzata dalla ripetizione delle crisi o se si è trattato di un evento unico che non si ripeterà nella vita futura del paziente. In questo ultimo caso l'indicazione ad un trattamento cronico di profilassi è sostanzialmente inutile. La differenza è fondamentale perché distingue il concetto di crisi epilettica (sintomo) da quello di epilessia (malattia).

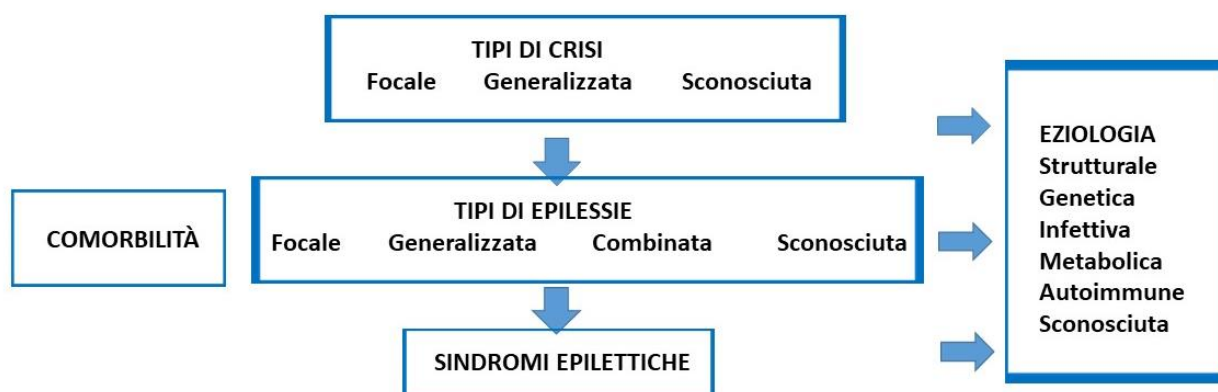
Un altro elemento con effetti importanti sulla prognosi delle crisi è costituito dalla distinzione tra crisi sintomatiche acute e crisi non provocate. Le crisi sintomatiche acute sono eventi che compaiono in stretta relazione temporale con patologie metaboliche, tossiche, strutturali o infettive/infiammatorie a carico del sistema nervoso centrale. La relazione temporale è definita dalla durata della fase acuta ed è stimata in 7

giorni a seguito di un trauma cranico, di un ictus cerebrale o di un episodio di anossia cerebrale (ad esempio, da arresto cardiaco) (Beghi 2010).

Le crisi non provocate possono non avere una causa evidente o, in presenza di un fattore eziologico, questo non deve avere insorgenza recente ma deve essere “stabilizzato”. Ciò indica che le crisi non provocate dipendono da meccanismi fisiopatologici diversi da quelli che generano le crisi sintomatiche acute. La distinzione fra crisi sintomatica acuta e crisi non provocata è giustificata anche da alcuni elementi prognostici importanti. Rispetto alle crisi non provocate, le crisi sintomatiche acute presentano un rischio di ricorrenza e una mortalità a lungo termine inferiori, mentre la mortalità a 30 giorni è maggiore (Hesdorffer 2009). Questo dato ha importanti implicanze sulla decisione di iniziare e continuare un trattamento antiepilettico e di intervenire sulla causa scatenante.

Le epilessie possono essere classificate in generalizzate, focali o dalla combinazione di crisi generalizzate e focali (Scheffer 2017). Secondo questo inquadramento i pazienti con diagnosi di epilessia vengono raggruppati in base alla semeiologia delle crisi e alle aree o ai sistemi di connessione interessati dalle scariche patologiche.

La classificazione delle epilessie (**Figura 1.2**) prevede anche un livello diagnostico ulteriore, vale a dire il riconoscimento di sindromi epilettiche, che sono definite da un insieme di caratteristiche comuni e sufficientemente omogenee sulla base dell'età, del quadro elettroclinico, della prognosi e della risposta al trattamento.



**Figura 1.2** Classificazione ILAE delle epilessie (Scheffer 2017)

Tradizionalmente, per definire un paziente affetto da epilessia è necessario che vi sia la ripetizione di crisi, ma recentemente la ILAE ha esteso la diagnosi ad altre possibili condizioni. In base ai nuovi criteri introdotti (Fisher 2014), la diagnosi di epilessia deve essere considerata quando:

- si siano verificate almeno due crisi epilettiche non provocate con un intervallo superiore a 24 ore (due o più crisi nelle 24 sono equivalenti ad un'unica crisi).
- si sia verificata una crisi non provocata e sia presente un rischio di ricorrenza simile a quello presente dopo 2 crisi non provocate (almeno il 60%) nei successivi 10 anni.
- la crisi rientra chiaramente nell'ambito di una sindrome epilettica.

Per una corretta valutazione della ripetitività delle crisi, è utile considerare che dopo una prima crisi non provocata il rischio di ricorrenza varia tra il 40 e il 52% (32% il primo anno e il 46% a 5 anni) (Berg 1991). Il rischio aumenta se:

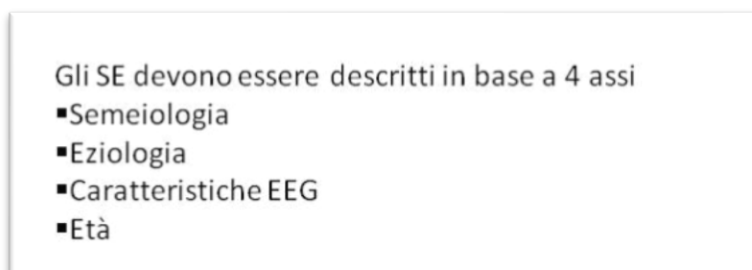
- la crisi è correlata ad una pre-esistente lesione cerebrale.
- l'EEG intercritico mostra anomalie lente e/o epilettiformi.
- vi sono alterazioni strutturali alla diagnostica per immagini.
- la crisi si è verificata in sonno.

Fondamentale, ai fini della terapia antiepilettica, è la distinzione fra crisi epilettica ed SE perché una reale indicazione al trattamento in emergenza è giustificata solo per quest'ultimo per la gravità dell'evento e le sue potenziali complicanze. La recente classificazione dell'ILAE (Trinka 2015) riporta una definizione concettuale di SE: **“Lo SE è una condizione determinata dall'inefficacia dei meccanismi responsabili dell'interruzione delle crisi o dall'avvio di meccanismi che provocano crisi di abnorme durata. Ciò può avere conseguenze a lungo termine come morte neuronale, danno neuronale ed alterazione di reti neuronali, il che dipende da tipo e durata delle crisi.”**

Lo SE può essere ragionevolmente diagnosticato in due diverse condizioni:

1. Manifestazioni epilettiche continue che abbiano una durata superiore a 20-30 minuti o due o più crisi in 30 minuti senza completo recupero neurologico intercritico.
2. Nel caso di manifestazioni convulsive generalizzate continue si ritiene che la diagnosi di SE possa essere fatta anche solo dopo 5-10 minuti senza posticipare inutilmente l'inizio del trattamento.

La nuova classificazione dello SE (**Figura 1.3**) inserisce una descrizione per assi. La corretta identificazione delle caratteristiche fondamentali dello SE (semeiologia, eziologia, correlati EEG ed età) è spesso possibile durante la fase acuta e può fornire indispensabili elementi per la prognosi e la terapia del singolo caso.



**Figura 1.3** Classificazione ILAE degli stati epilettici (Trinka 2015)

## Epidemiologia dell'epilessia

Il tasso di incidenza annuo dell'epilessia (cioè il numero dei nuovi casi) varia da Paese a Paese sulla base delle caratteristiche della popolazione e delle modalità di ricerca delle persone affette. In una meta-analisi di studi di buona qualità l'incidenza annua dell'epilessia è risultata di 61,4 casi per 100.000 abitanti (Fiest 2017). Applicando questa stima al territorio regionale lombardo, il numero di nuovi casi di epilessia attesi ogni anno ammonta a circa 6.200. Nei Paesi a reddito elevato (Italia inclusa) l'incidenza dell'epilessia presenta due picchi, rispettivamente nel primo anno di vita e nell'età anziana (Neligan 2012). L'incidenza prevale lievemente nel sesso maschile ed è più elevata per le crisi focali rispetto alle crisi generalizzate (Neligan 2012). L'incidenza annua di episodi di SE varia considerevolmente sulla base della popolazione studiata e dell'età. Una recente meta-analisi (Lv 2017) ha calcolato per lo SE un'incidenza di 12,6 casi per 100.000/anno. I valori corrispondenti per la Lombardia sono pertanto compresi tra 1200 e 1300.

La prevalenza dell'epilessia attiva (cioè in trattamento e/o con crisi negli ultimi 2-5 anni) (Thurman 2011) si attesta intorno a 6,4 casi per 1.000 abitanti, mentre la prevalenza nel corso della vita (cioè con l'inclusione di casi liberi da crisi) è di 7,6 casi per 1.000 (Fiest 2017). In Lombardia sono pertanto attesi 64.000 casi di epilessia attiva e 12.000 casi di epilessia in remissione. La prevalenza non varia in base al sesso e all'età ma è più elevata nelle epilessie ad eziologia non documentata (Fiest 2017).

Le persone con epilessia sono a maggiore rischio di mortalità prematura. Il rapporto standardizzato di mortalità (*Standardized Mortality Ratio, SMR*), ovvero il rapporto tra il numero di casi di morte osservati in

chi ha l'epilessia e il numero di casi attesi, è compreso tra 2 e 3,4 (Thurman 2017). Il valore dell'SMR è maggiore nelle epilessie associate ad una lesione encefalica. La mortalità attribuibile allo SE è del 2-4% ed è correlata all'eziologia piuttosto che alla durata dello stato; essa è massima in presenza di anossia cerebrale, con punte sino all'80%.

## Bibliografia

- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):671-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
- Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):965-72.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
- Fisher RS, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1102-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x.
- Lv RJ, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao XQ. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2017 Oct;136:12-17. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.006.
- Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113-33. doi: 10.1016/B978-0-444-52898-8.00006-9.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, Scorza FA, Sander JW, Tomson T, Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jan;58(1):17-26. doi: 10.1111/epi.13604.
- Stefan H, Theodore WH (eds). *Epilepsy. Part I. Basic Principles and Diagnosis. Handbook Clin Neurol. Vol 107, 2012.*
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.

-----

## **2. Prima crisi epilettica**

Il percorso diagnostico-terapeutico di un paziente con un primo episodio critico di sospetta natura epilettica è illustrato nel **Figura 2.1**. Il paziente può essere riferito al servizio di pronto soccorso e accettazione del locale ospedale, a un ambulatorio di neurologia, di neuropsichiatria infantile o a un centro per l'epilessia. Se la prima crisi ha le caratteristiche di uno SE, il percorso è illustrato nel **Paragrafo 7**. Per la prima crisi in febbre nel bambino si rimanda alle raccomandazioni della Lega Internazionale Contro l'Epilessia (LICE) (Capovilla 2009). Per tutte le altre crisi, il primo passo consiste nella verifica della natura epilettica della crisi (vedi parte generale).

### **Approccio al paziente con prima crisi epilettica in fase acuta (critica-postcritica)**

Nel caso in cui la prima crisi sia ancora in corso al momento dell'osservazione medica, occorre verificarne la durata. Qualora la durata superi i limiti temporali stabiliti per ciascun tipo (vedi Definizione e Classificazione), va prefigurata una condizione di SE. In tutti gli altri casi, al termine della crisi, il medico effettua una raccolta anamnestica (preferibilmente interrogando anche un testimone della crisi) per l'accertamento della natura epilettica dell'episodio e per la verifica dell'unicità o della ripetitività del fenomeno. La semeiologia dell'episodio, l'esame obiettivo neurologico e le indagini neurofisiologiche, neuroradiologiche e di laboratorio concorreranno alla definizione della natura e dell'eziologia della crisi. La distinzione tra crisi sintomatiche acute e non provocate ha importanti implicazioni nella decisione di intraprendere un trattamento e nella scelta del tipo di trattamento (vedi Parte generale).

### ***Raccolta dei dati anamnestici (livello evidenza III, forza raccomandazione B)***

- semeiologia della crisi;
- condizioni al momento della crisi: veglia/sonno;
- patologie/sintomi intercorrenti: in particolare, febbre, infezioni, disidratazione, trauma, ipertensione;
- condizioni potenzialmente scatenanti: privazione di sonno, sostanze tossiche, fotostimolazione, altri stimoli;
- patologie di base o pregresse;
- familiarità.

### ***Esame clinico (livello evidenza III, forza raccomandazione B)***

- esame obiettivo generale
- esame obiettivo neurologico.

Cianosi, ipersalivazione, morsus nel corso della crisi e disorientamento post-critico devono essere attivamente indagati (Hoefnagels 1991; Sheldon 2002).

### ***Esami ematochimici (livello evidenza II, forza raccomandazione B)***

- |                        |                                 |
|------------------------|---------------------------------|
| • emocromo con formula | • ammoniemia                    |
| • glicemia             | • transaminasi                  |
| • azotemia             | • CPK                           |
| • elettroliti          | • esame urine                   |
| • calcemia             | • eventuali esami tossicologici |
| • creatininemia        |                                 |

Gli esami di laboratorio vanno eseguiti soprattutto in presenza di circostanze che suggeriscono la presenza di una encefalopatia metabolica, particolarmente se il paziente all'osservazione ha una persistente alterazione della vigilanza (Turnbull 1990) (*livello evidenza III*). Uno screening tossicologico è indicato solo nel dubbio di esposizione pregressa o attuale a sostanze tossiche (Olson 1993) (*livello evidenza III*). Il dosaggio delle CPK non è determinante nella diagnosi differenziale tra crisi epilettica ed eventi non epilettici, ma un

livello sierico elevato dopo l'evento è suggestivo per la diagnosi di alcuni tipi di crisi epilettiche (Goksu 2009) (*livello evidenza III*). Emocromo e glicemia sembrano utili in specifiche circostanze, ma non ci sono comunque dati sufficienti per raccomandare o meno alcun test di laboratorio (Kurmholz 2007) (*livello evidenza III*).

### ***Elettroencefalogramma (livello evidenza II, forza raccomandazione B)***

L'EEG va considerato come parte integrante della neurodiagnostica, anche per il suo valore nel determinare il rischio di ricorrenza (Kurmholz 2015). L'EEG andrebbe eseguito entro le 24 ore dalla crisi per facilitare il rilievo di anomalie del tracciato potenzialmente transitorie dopo la crisi ed utili per la diagnosi (King 1998).

### ***TC/RM encefalo (livello evidenza II, forza raccomandazione B)***

Una TC encefalica urgente è strettamente indicata nel sospetto di lesione strutturale (complicanze cerebrali post-traumatiche, emorragia cerebrale, edema cerebrale e altri segni di effetto massa), la cui presenza è suggerita da deficit post-critico e/o persistente alterazione della vigilanza, o quando non vi sia una causa definita della crisi (Hirtz 2000). TC o RM encefalo vanno comunque considerate come parte della valutazione neurodiagnostica (Kurmholz 2007).

### ***Rachicentesi (livello evidenza III, forza raccomandazione B)***

In pazienti febbrili la rachicentesi è indicata solo nel sospetto di infezione cerebrale. La rachicentesi va abitualmente eseguita in presenza di crisi febbrile associata a sintomi e segni di irritazione meningea, per escludere un'infezione cerebrale; nei bambini sotto i sei mesi con alterazione della vigilanza e difficoltà di ritorno alla normalità dopo una crisi, una rachicentesi può essere informativa anche in assenza di segni meningei (Hirtz 2000). Non vi sono invece prove della validità della rachicentesi in un soggetto con una prima crisi non febbrile. In assenza di febbre, invece, l'esame è generalmente controindicato (Anonymous 1993). Con esclusione dei bambini sotto i sei mesi, in pazienti febbrili in età pediatrica e adulta la rachicentesi è indicata solo nel sospetto di infezione cerebrale (ACEP 2004).

### ***Terapia (livello evidenza II, forza raccomandazione B)***

Non necessaria se una crisi convulsiva dura meno di 5 minuti (o è al di sotto dei relativi cut-off per le altre tipologie di crisi) oppure se in post-critico. In un solo studio, l'uso di benzodiazepine ha dimostrato di ridurre il rischio di ricaduta di una prima crisi non provocata (Solari 1997). Se la crisi è sintomatica acuta, la terapia può essere limitata al trattamento della causa (Temkin 2001). Ove la crisi tenda a ripetersi, e comunque su giudizio clinico del curante, può essere intrapreso un trattamento con farmaci antiepilettici; la scelta del farmaco è lasciata al giudizio clinico ma dovrà tenere in considerazione l'impatto sulla sfera cognitiva ed il rischio di interazioni farmacologiche (FIRST 1993) (*livello evidenza I*). La durata del trattamento delle crisi sintomatiche acute dovrà comunque essere limitata al periodo entro il quale esse possono manifestarsi (Beghi 2010) (*livello evidenza 3*).

### **Approccio al paziente con prima crisi epilettica anamnestica**

Quando la prima crisi viene riferita anamnesticamente in occasione di una visita ambulatoriale oppure in pronto soccorso, dopo che il paziente ha superato la fase post-critica, la necessità di uno screening diagnostico persiste con riferimento alla diagnosi differenziale con eventi critici di natura non epilettica e, nel caso di crisi epilettica, per la diagnosi eziologica (distinzione tra crisi sintomatiche acute e crisi non provocate e ricerca della causa). La ricerca anamnestica dei sintomi e dei segni caratterizzanti l'evento critico, l'esame obiettivo neurologico, le indagini neurofisiologiche, neuroradiologiche e di laboratorio, ove precedentemente non eseguiti, saranno necessari per la definizione della natura e dell'eziologia della crisi e per la decisione di intraprendere o meno un trattamento antiepilettico.

### ***Raccolta dati anamnestici (livello evidenza III, forza raccomandazione B)***

- semeiologia della crisi
- condizioni al momento della crisi: veglia/sonno

- patologie/sintomi intercorrenti: febbre, infezioni, disidratazione, trauma, ipertensione;
- condizioni potenzialmente scatenanti: deprivazione di sonno, sostanze tossiche, fotostimolazione, altri stimoli;
- patologie di base o pregresse
- familiarità

***Esame clinico (livello evidenza III, forza raccomandazione B)***

- esame obiettivo generale
- esame obiettivo neurologico

Particolare attenzione va riservata alla testimonianza di cianosi, ipersalivazione, morsus nel corso della crisi e stato confusionale post-critico, elementi utili per la conferma della genesi epilettica dell'evento critico (Hoefnagels 1991; Sheldon 2002).

***Esami ematochimici (livello evidenza II, forza raccomandazione B)***

vedi approccio in fase acuta

***Rachicentesi (livello evidenza III, forza raccomandazione B)***

vedi approccio in fase acuta

***Elettroencefalogramma (livello evidenza I, forza raccomandazione A)***

L'EEG è parte integrante dello screening diagnostico delle crisi epilettiche sia nei bambini (Hirtz 2000) che negli adulti (Kurmholz 2007). Ove l'EEG in veglia fosse negativo, si raccomanda esecuzione di EEG in sonno (Schreiner 2003).

***TC/RM encefalo (livello evidenza I, forza raccomandazione A)***

L'uso della RM è parte integrante dell'iter diagnostico di un paziente con una prima crisi epilettica (Hirtz 2000; Kurmholz 2007). La TC encefalica è l'esame di elezione nei casi in cui la RM sia controindicata o non eseguibile perché non tollerata (Schoenberger 1994).

***Altri accertamenti diagnostici (livello evidenza IV, forza raccomandazione C)***

Test neuropsicologici, RM funzionale, SPECT, PET

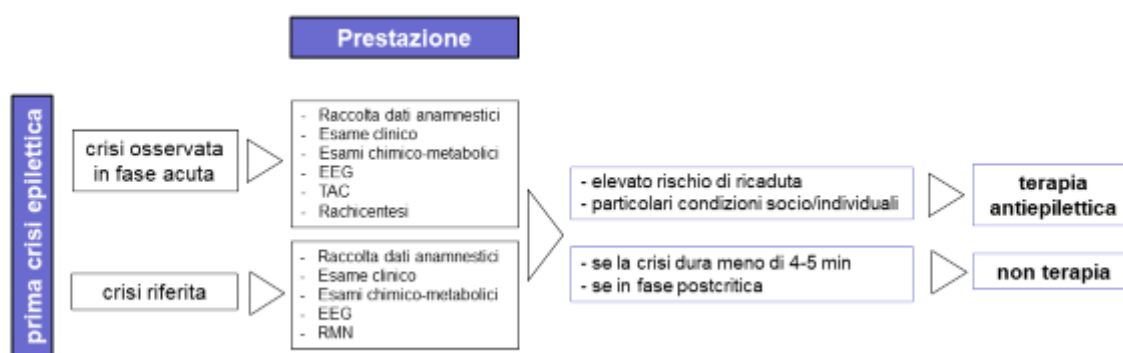
L'esecuzione dei suddetti esami può contribuire alla diagnosi sindromica di casi particolari, comunemente non dopo una prima crisi epilettica (Sarıkaya 2015; Baxendale 2018).

***Terapia (livello evidenza I, forza raccomandazione A)***

Se la prima crisi epilettica è non provocata, la decisione di trattare dipende dal rischio atteso di ricorrenza. In presenza di un EEG intercritico patologico (Hauser 1990) e di una causa documentata della crisi (Musicco 1997), il trattamento andrebbe raccomandato perché in questo caso il rischio di ricorrenza a 2 anni si attesta intorno al 65% (Berg & Shinnar 1991). Anche una prima crisi in sonno aumenta il rischio di ricorrenza (Bora 1995). In tutti gli altri casi, la decisione di trattare è lasciata al giudizio clinico del curante, tenuto conto del rapporto rischio-beneficio relativamente agli effetti indesiderati di una terapia antiepilettica cronica, in particolare nel bambino (Hirtz 2003). Per una corretta scelta del farmaco, può essere utile consultare le recenti linea-guida dell'ILAE (Glauser 2013) e dell'American Academy of Neurology (AAN) (Kanner 2018).

La sede di gestione del paziente nel follow-up dipende dalla risposta al trattamento antiepilettico assegnato. Se il paziente non presenta ricorrenze di crisi, il follow-up può essere effettuato presso un ambulatorio di neurologia generale con la raccomandazione di esercitare un monitoraggio periodico della tollerabilità del trattamento assegnato, interrogando il paziente ed eseguendo controlli periodici della crasi ematica e della funzionalità epatica e renale a seconda del metabolismo del farmaco in uso. Qualora invece il primo trattamento si riveli inefficace nonostante la compliance sia soddisfacente, è opportuno riferire il paziente

ad un centro per l'epilessia. In tale sede sarà effettuata una rivalutazione della natura della crisi e dell'eziologia e saranno ricercate eventuali comorbidità somatiche e psichiatriche. Nel caso la natura epilettica della crisi non sia confermata, si procederà alla graduale sospensione della terapia antiepilettica e, ove necessario, si assegnerà il paziente allo specialista di competenza per il follow-up e per l'impostazione di un trattamento ad-hoc. Se la natura epilettica della crisi sarà confermata, il trattamento sarà modificato secondo giudizio clinico. Se nel follow-up il paziente avrà presentato un soddisfacente controllo delle crisi, il paziente potrà essere riassegnato all'ambulatorio di neurologia generale di provenienza per la prosecuzione dell'osservazione ed il controllo della tollerabilità del trattamento. Se invece anche il nuovo schema terapeutico non dovesse risultare efficace, la gestione del paziente dovrebbe continuare presso un centro per l'epilessia per le opportune modifiche. Se il soggetto presenta una prima crisi nel primo anno di vita, la valutazione diagnostica può comprendere anche l'esecuzione di test genetici specifici, da estendere anche ai genitori, e le visite di follow-up vanno effettuate a cadenze più ravvicinate per un più accurato controllo della correttezza diagnostica e della appropriatezza del trattamento assegnato (**Figura 2.1**).



**Figura 2.1. Percorso diagnostico-terapeutico dopo una prima crisi epilettica**

## Bibliografia

- Anonymous. Practice parameters: lumbar puncture (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1993; 43:625-627.
- American College of Emergency Physicians (ACEP). Clinical policies committee and the clinical policies subcommittee on seizures. Clinical policy: Critical issues in the evaluation of adult patients presenting to an emergency department with seizures. *Ann Emerg Med* 2004; 43:605-625.
- Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. *Pract Neurol*.2018; 18:43-48.
- Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 5):2-8.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):671-5.
- Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):965-72.
- Bora I, Seckin B, Zarifoglu M, Turan F, Sadikoglu S, Ogul E. Risk of recurrence after first unprovoked tonic-clonic seizure in adults. *J Neurol* 1995; 242:157-163.
- Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, and Vigeveno F. Recommendations for the management of "febrile seizures". Ad hoc task force of LICE Guidelines Commission *Epilepsia* 2009;50(suppl.1):2-6.
- Goksu E, Oktay C, Kilicaslan I, Kartal M. Seizure or syncope: the diagnostic value of serum kinase and myoglobin levels. *Eur J Emerg Med* 2009; 16:84-86.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic



- drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-63.
- First Seizure Trial Group (FIRST Group). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 49:478-483.
- Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1<sup>st</sup> unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990; 40:1163-1170.
- Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F; First Seizure Trial Group (FIRST Group). Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997; 49:991-998.
- Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Elterman R, Schneider S, Shinnar S. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2000; 55:616-623.
- Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Gaillard WD, Schneider S, Shinnar S. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60:166-175.
- Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991; 238:39-43.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Burgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Llanas Park E, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Fought E, and French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy. Report of the guideline development, dissemination and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2018; 91:74-81.
- King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, Berkovic SF. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-1011.
- Kurmholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levinsohn P, Ting T, Hopp JL, Shafer P, Morris H, Seiden L, Barkley G, French J. Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007; 69:1996-2007.
- Kurmholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, Liferidge AT, Martello JP, Kanner AM, Shinnar S, Hopp JL, French JA. Evidence-based guideline: Management of unprovoked first seizure in adults. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015; 84:1705-1713.
- Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NK, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med* 1993; 11:565-568.
- Schoenberger RA, Sabine MH. Indication for computed tomography of the brain in patients with first uncomplicated generalized seizure. *BMJ* 1994; 309:986-989.
- Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clinical Electroencephalography* 2003; 34:140-144.
- Solari A, Musicco M, Beghi E. Acute antiepileptic treatment at a first unprovoked tonic clonic seizure and the risk of subsequent seizures. *Neurology* 1997; 48(suppl): A44-A45 (abstract P01.061).
- Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42:515-524.
- Turnbull TL, Vanden Hoek TL, Howes DS, Eisner RF. Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-onset seizure. *Ann Emerg Med* 1990; 19:373-377.

### **3. Epilessia e gravidanza**

Il genere può condizionare la scelta del farmaco antiepilettico (FAE), la sua dose e il suo monitoraggio. La donna con epilessia, a differenza dell'uomo, pone una serie di problematiche legate particolarmente all'ambito ormonale riproduttivo quali il ciclo mestruale, assunzione della terapia contraccettiva, gravidanza e quindi salute fetale e allattamento (McAuley 2002).

#### **Contraccezione**

Gli ormoni steroidei contraccettivi e alcuni FAE sono metabolizzati a livello epatico e possono presentare delle interazioni farmacocinetiche di tipo bidirezionale.

FAE induttori enzimatici (carbamazepina, eslicarbazepina, felbamato, fenitoina, fenobarbital, oxcarbazepina, primidone, topiramato a dosi superiori a 200 mg/die e lamotrigina a dosi superiori a 300 mg/die) riducono i livelli di estrogeni e progestinici e possono ridurre l'efficacia contraccettiva (Gaffield 2011, Perucca 2006, Bialer 2012, WHO 2014) (**livello evidenza II**); a dosi superiori a quelle normalmente prescritte l'efficacia dei contraccettivi orali (CO) non è garantita (**livello evidenza IV**).

Nelle donne che assumono FAE induttori che riducono estrogeni e progestinici è suggerito l'uso di metodi di contraccezione quali i dispositivi intrauterini (standard o rilascianti levonorgestrel) o metodi di barriera ed è sconsigliato l'uso di CO combinati bi o trifasici, CO a base di soli progestinici, di CO non orali quali gli impianti subdermici e cerotti, utilizzati secondo le modalità applicabili alla popolazione generale (Crawford 2002) (**livello evidenza III; forza raccomandazione C**).

L'uso prolungato di formulazioni depot di medrossiprogesterone acetato è sconsigliabile per i possibili effetti avversi, in particolare sul metabolismo osseo e per il rischio vascolare associato (Petitti 2003, Wooltorton 2005) (**livello evidenza IV; forza raccomandazione C**).

L'assunzione di preparati estrogenici o estro-progestinici in donne trattate con lamotrigina può ridurre del 50% o più i livelli di lamotrigina e compromettere il controllo delle crisi. Viceversa l'interruzione del CO può causare tossicità (**livello evidenza I**). Questa interazione non si verifica o si verifica in misura minore in associazione a valproato (**livello evidenza II**). Anche i livelli di valproato sono ridotti dall'assunzione di estro-progestinici, ma l'entità della riduzione sembra inferiore a quella osservata con lamotrigina (**livello evidenza II**).

Nelle donne che assumono lamotrigina, valproato, oxcarbazepina monitorare se possibile le concentrazioni plasmatiche dei principi attivi di questi farmaci all'introduzione e sospensione dei CO e aggiustare la dose se indicato clinicamente (**livello evidenza I; forza raccomandazione A**).

A dosi di 12 mg/die, perampanel può ridurre l'efficacia dei contraccettivi progestinici; in questa circostanza, si raccomanda l'uso di forme di contraccezione non ormonali aggiuntive durante e per un mese dopo l'interruzione del trattamento con tale FAE [Riassunto Caratteristiche di Prodotto (RCP)].

Nelle donne che assumono FAE che non riducono estrogeni e/o progestinici, attenersi alle raccomandazioni valide per la popolazione generale (**livello evidenza II; forza raccomandazione B**).

L'efficacia di metodi contraccettivi non ormonali non è modificata dai FAE. I contraccettivi d'emergenza devono essere utilizzati a dosi maggiori (**livello evidenza IV; forza raccomandazione C**).

#### **Gravidanza**

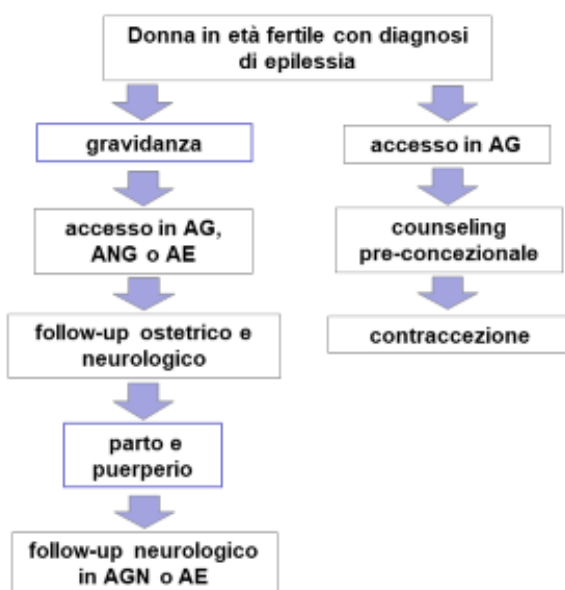
La gestione dell'epilessia in gravidanza pone la duplice preoccupazione di ridurre al minimo il rischio di malformazioni congenite e di un possibile impatto negativo sullo sviluppo neurologico, associati all'esposizione a FAE, e di evitare un peggioramento dell'epilessia legato all'aumento della frequenza delle crisi, in particolare di quelle convulsive, pericolose per la salute materna e fetale.

I rischi dovrebbero essere discussi con la paziente e i suoi familiari possibilmente prima della gravidanza per evitare il rischio di scarsa compliance alla notizia dell'avvenuto concepimento.

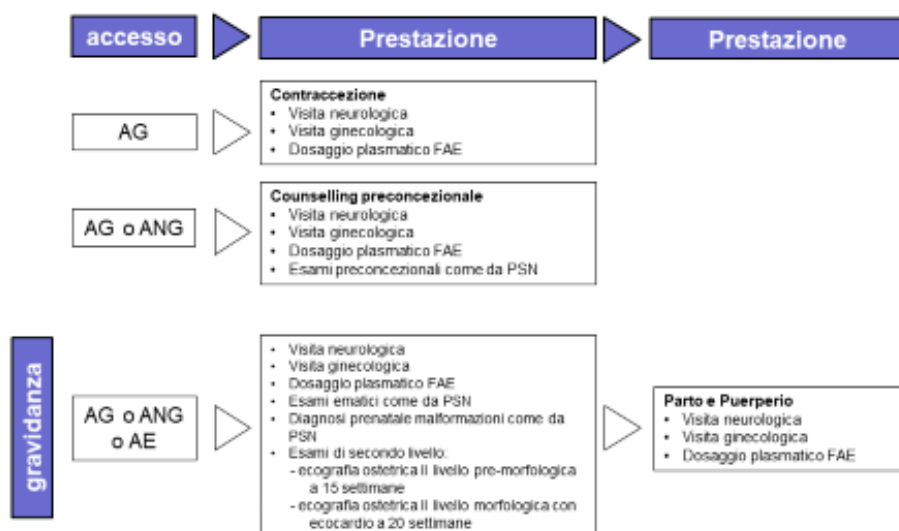
È raccomandata l'assunzione di acido folico ad una dose di 5 mg al giorno in tutte le donne in età fertile per ridurre il rischio di difetti del tubo neurale (*livello evidenza IV; forza raccomandazione C*). Non è dimostrato che l'acido folico prevenga le anomalie congenite indotte dai FAE (*livello evidenza III*).

Un ruolo nello sviluppo di malformazioni congenite è giocato dai FAE al contrario delle crisi epilettiche che non aumentano il rischio malformativo fetale (Fried 2004; Artama 2005; Morrow 2006; Veiby 2009).

La gravidanza dovrebbe essere programmata con anticipo in modo da porre in atto eventuali variazioni della terapia antiepilettica allo scopo di ridurre l'impatto negativo sulla gravidanza stessa. Per i dettagli sul percorso diagnostico-terapeutico, vedi **Figure 3.1 e 3.2**.



**Figura 3.1** Percorso diagnostico-terapeutico epilessia e gravidanza. AG: Ambulatorio Ginecologico; ANG: Ambulatorio di Neurologia Generale; AE: Ambulatorio di Epilettologia.



**Figura 3.2** *Percorso diagnostico-terapeutico epilessia e gravidanza. AG: Ambulatorio Ginecologico; ANG: Ambulatorio di Neurologia Generale; AE: Ambulatorio di Epilettologia.*

### **Effetti della gravidanza sull'epilessia**

La gravidanza non sembra influenzare in maniera sostanziale la frequenza delle crisi (Schmidt 1989; La Neve 2014).

Un eventuale peggioramento della frequenza critica può dipendere dall'assunzione irregolare della terapia legata in genere al timore degli effetti teratogeni dei FAE, oppure da variazioni farmacocinetiche dei FAE (Schmidt 1989; Yerby 1992).

Le crisi epilettiche, specie se convulsive, pur non aumentando il rischio di malformazioni congenite (*livello evidenza II*) possono compromettere la salute materna (traumi, ustioni, annegamento, SUDEP, depressione) e fetale (aborto spontaneo, ipossia fetale, acidosi e morte intrauterina del feto) (Sveberg 2015) (*livello di evidenza II*).

L'importanza di un'adeguata compliance deve essere enfatizzata (**forza della raccomandazione B**).

Vi è consenso nel ritenere che i rischi di crisi materne non controllate in gravidanza superino i rischi teratogeni dei FAE e che il principale obiettivo da perseguire sia quello di avere una donna con il miglior controllo possibile delle crisi epilettiche.

### **Effetti della gravidanza sui FAE – Modificazione della farmacocinetica dei FAE**

A causa delle variazioni fisiologiche che si verificano durante la gravidanza, nella maggior parte dei casi la concentrazione dei FAE diminuisce progressivamente per ritornare ai valori pregravidici dopo il parto (Perucca 1987; Reisinger 2013).

L'entità della riduzione varia in rapporto al tipo di FAE (Perucca 1987; Reisinger 2013).

Le concentrazioni plasmatiche dei FAE vanno controllate in caso di sospetta scarsa compliance, di variazioni rilevanti del quadro clinico e di modifiche posologiche.

Nel caso dei FAE caratterizzati da un elevato legame proteico, la riduzione della quota libera (attiva) è inferiore rispetto alla riduzione della concentrazione totale, il che determina una condizione di maggiore protezione. Nelle pazienti che assumono tali FAE è consigliabile un controllo trimestrale delle concentrazioni plasmatiche (Yerby 1992; Reisinger 2013).

Lamotrigina, levetiracetam e il monoidrossiderivato della oxcarbazepina presentano una rilevante riduzione dei livelli plasmatici durante la gravidanza. Nelle donne che assumono tali FAE potrebbero pertanto essere utili controlli mensili (Pennell 2003; Petrenaite 2005; Tomson 2007; Tomson 2007; Pennell 2008; Westin 2008; Reisinger 2013).

La frequenza dei controlli dei livelli plasmatici dipende pertanto sia dalle condizioni cliniche sia dal FAE.

E' sconsigliata la modifica della posologia dei FAE in assenza di variazioni del quadro clinico (ricidiva di crisi, recrudescenza della frequenza delle crisi, effetti collaterali), tuttavia, se si è individuata in epoca pregravidica la "concentrazione individuale ottimale di riferimento", può essere giustificato incrementare la posologia sulla scorta del solo dato laboratoristico (*livello di evidenza IV; forza raccomandazione C*).

### **Effetti dell'Epilessia e dei FAE sulla salute fetale**

Le donne con epilessia in trattamento presentano un rischio malformativo fetale 3-4 volte superiore rispetto alla popolazione generale, che è pari al 2% (McAuley 2002; AAN Quality Standards Subcommittee 2009; Meador 2008). La probabilità di concepire un bambino normale in queste donne è superiore al 90%, non rappresentando quindi l'assunzione di FAE una controindicazione a iniziare e portare a termine una gravidanza (**livello evidenza II; forza raccomandazione B**).

L'impatto dei FAE sulla gravidanza dipende dal farmaco usato. Il rischio di anomalie congenite nelle monoterapie farmacologiche è dose-dipendente ed è massimo con il valproato, seguito da fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, topiramato, oxcarbazepina, lamotrigina e levetiracetam. Per levetiracetam e lamotrigina il rischio è inferiore al 3% (Tomson 2018; Artama 2005; Morrow 2006; Tomson 2011; Campbell 2014) (**livello evidenza I**). E' possibile che la politerapia incrementi il rischio di anomalie congenite (Holmes 2001; Artama 2005; Morrow 2006; Campbell 2014) (**livello evidenza II**). Non sono disponibili dati sull'impiego di alcuni nuovi FAE in gravidanza.

Il rischio di anomalie fetali deve essere valutato nel contesto di tutti i fattori di rischio individuali (patologie materne, esposizione ad altri fattori potenzialmente teratogeni) e familiari (familiarità per malformazioni congenite) (**forza raccomandazione A**). La maggior parte delle malformazioni congenite gravi è identificata con l'esame ecografico, le cui possibilità diagnostiche non possono includere tutte le possibili anomalie (**livello evidenza II**).

L'esposizione in utero ad alcuni FAE, in particolare il valproato, è stata associata anche a disturbi cognitivi, disturbo dello spettro autistico e altri disturbi neuropsichiatrici nei bambini (Veroniki A 2017, Christensen 2019, AIFA 2018). L'utilizzo di valproato è sottoposto a restrizioni da parte dell'EMA (EMA 2014 e 2018).

La terapia antiepilettica dovrebbe pertanto essere ottimizzata prima del concepimento utilizzando il FAE più efficace, in monoterapia se possibile, e alla dose minima efficace (**livello di evidenza IV; forza della raccomandazione C**).

Va anche valutata con anticipo rispetto al concepimento l'ipotesi di una sospensione graduale della terapia in donne con epilessia in remissione stabile e la cui sindrome epilettica non sia ad elevato rischio di recidiva di crisi alla sospensione del farmaco (**livello evidenza IV; forza raccomandazione C**).

La semplificazione della terapia antiepilettica in previsione di gravidanza è un processo che richiede tempo, in misura variabile in funzione del tipo di epilessia, del tipo di crisi, dell'intervallo intercritico e della complessità della terapia antiepilettica; pertanto è opportuno che questo aspetto venga stimato e discusso con la paziente.

La riduzione o sospensione arbitraria della terapia a gravidanza iniziata è pericolosa perché una eventuale ricorrenza di crisi mette a rischio la salute della donna e quella fetale (**livello evidenza IV**).

Se si deve iniziare una terapia antiepilettica impiegare il FAE più efficace per il controllo delle crisi fatta eccezione per il valproato che, per le ragioni sopra esposte, è controindicato nei soggetti di sesso femminile in età fertile o in gravidanza (**livello evidenza II; forza raccomandazione B**). Se la donna si presenta già in trattamento con valproato, il farmaco può essere mantenuto solo se trattamenti alternativi siano risultati inefficaci o non tollerati (EMA, 2014) (**forza raccomandazione A**) e nel rispetto delle condizioni previste dal programma di prevenzione delle gravidanze (Nota AIFA 6 agosto 2018). Per le donne in età fertile già in terapia con valproato è necessaria una rivalutazione clinica per la verifica dell'appropriatezza del trattamento in termini di indicazione e di schema terapeutico. Se, nonostante quanto sopra riportato, una donna in gravidanza (o che pianifichi una gravidanza) deve assumere valproato per l'epilessia, è importante ricordare che: 1. Non esiste una dose soglia considerata priva di rischio. Tuttavia, il rischio di difetti alla nascita e di disturbi dello sviluppo è più alto all'aumentare della dose. 2. È da utilizzarsi la minima dose efficace suddividendo la dose giornaliera in diverse piccole frazioni da assumersi nel corso della giornata. 3. L'uso di formulazioni a rilascio prolungato potrebbe essere preferibile, rispetto ad altre formulazioni, per evitare picchi di concentrazioni plasmatiche.

4. Tutte le pazienti ed i loro partner devono essere indirizzati ad uno specialista prenatale per valutazione e consulenza.

Nelle donne con epilessia, oltre alle prestazioni che vengono programmate nel contesto di una gravidanza fisiologica allo scopo di diagnosticare le malformazioni in epoca prenatale, definite secondo le indicazioni vigenti a livello nazionale o regionale, può essere proposta anche l'esecuzione di esami ecografici di secondo livello:

- ecografia ostetrica di II livello premorfologica intorno alla 15 settimana
- ecografia ostetrica di II livello morfologica con ecocardiogramma intorno alla 20 settimana

Monitorare la concentrazione plasmatica dei FAE assunti dalla donna con frequenza variabile sulla base del farmaco, eventuali variazioni della dose prescritta, dubbi sulla compliance, andamento clinico. Una volta al mese, comunque dovranno essere verificati i valori di dosaggio plasmatico di lamotrigina, levetiracetam, monoidrossiderivato della oxcarbazepina, fenobarbital e dei farmaci di cui non si conosce il comportamento in gravidanza. Aumentare la dose di FAE solo sulla base dell'andamento clinico e qualora si ritenga che un abbassamento dei livelli plasmatici esponga la donna a rischio di crisi (Burakgazi 2011) **(forza raccomandazione B)**.

Ulteriori accertamenti possono essere richiesti secondo necessità o in relazione alla patologia di base determinante l'epilessia (per esempio elettroencefalogramma, visita neurochirurgica, neuroncologica, genetica, RMN encefalo).

Per le epilessie che esordiscono in gravidanza si rimanda al documento "prima crisi". Tale evenienza pone la necessità di rivalutazione anche del benessere fetale mediante valutazione ostetrica.

## **Parto e puerperio**

L'incidenza di alcune complicanze della gravidanza nelle donne con epilessia è lievemente aumentata rispetto a quella della popolazione generale (Viale 2015) **(livello di evidenza I)**.

La terapia antiepilettica deve essere assunta regolarmente durante il travaglio e dopo il parto.

Non sussistono controindicazioni epilettologiche al parto per via naturale, alla partoanalgesia o all'allattamento materno. In alcune situazioni specifiche potranno essere poste controindicazioni dettate da peculiari e specifici aspetti della patologia o del suo trattamento.

Per il parto attenersi alle indicazioni valide per la popolazione generale ricorrendo al taglio cesareo solo se indicato clinicamente o se ricorrono crisi convulsive frequenti o crisi focali numerose, prolungate e di entità tale da compromettere le capacità di collaborazione della donna **(livello evidenza IV; forza raccomandazione C)**.

Può essere praticata l'analgesia epidurale **(livello evidenza IV; forza raccomandazione C)**. Non vi sono indicazioni riguardo al tipo di anestesia in caso di taglio cesareo **(livello evidenza IV; forza raccomandazione C)**.

Non vi sono controindicazioni all'uso di prostaglandine per l'induzione del parto e in caso di aborto terapeutico **(livello evidenza IV; forza raccomandazione C)**.

Durante il travaglio ed il parto la terapia antiepilettica deve essere regolarmente assunta eventualmente per via endovenosa se la via orale non è possibile (SIGN 2003) **(livello di evidenza III; forza della raccomandazione C)**.

Dopo il parto suggerire l'adozione di interventi per evitare eventuali carenze di sonno, soprattutto nelle epilessie sensibili alla privazione di sonno e ai risvegli provocati e precoci, come le epilessie generalizzate idiopatiche.

Si ritiene che i vantaggi dell'allattamento al seno superino i potenziali rischi di esposizione del neonato ai FAE (Veiby 2015). Non vi sono controindicazioni all'allattamento al seno che è pertanto consigliato (**livello evidenza I; forza raccomandazione A**).

Soprattutto in caso di trattamento con barbiturici, lamotrigina, benzodiazepine si raccomandano osservazione del neonato e controllo delle concentrazioni plasmatiche in caso di comparsa di sedazione o irritabilità; se le concentrazioni fossero elevate si può consigliare l'allattamento misto (Crawford 2009) (**livello evidenza II; forza raccomandazione B**).

Suggerire misure preventive per la cura del bambino soprattutto in caso di crisi frequenti e perdita di coscienza.

Determinare se possibile le concentrazioni plasmatiche dei FAE 2-4 e 12 settimane dopo il parto (**forza raccomandazione C**) e comunque secondo giudizio clinico sulla base di andamento delle crisi e compliance e soprattutto se la dose dei FAE era stata modificata nel corso della gravidanza. Nelle donne in trattamento con lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, primidone che abbiano necessitato di un incremento di almeno il 30% della dose di questi farmaci in gravidanza, monitorare i dosaggi plasmatici subito dopo il parto e ogni 4-5 giorni per 2-3 settimane o oltre, se indicato clinicamente.

## Bibliografia

- AAN Quality Standards Subcommittee of American Academy of neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73: 133-141
- Aguglia U, Barboni G, Battino D, Cavazzuti GB, Citernes A, Corosu R, Guzzetta FM, Iannetti P, Mamoli D, Patella A, Pavone L, Perucca E, Primiero F, Pruna D, Savasta S, Specchio LM, Verrotti A.I. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 1):7-23
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64: 1874-78
- Bialer M e Soares da-Silva P. Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia* 2012;53 (6):935-946
- Burakgazi E, Pollard J, Harden C. The effect of pregnancy on seizure control and antiepileptic drugs in women with epilepsy. *Rev Neurol Dis* 2011; 8:16-22
- Campbell E, Kennedy F, Russel A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ, Craig J, Morrow J. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):1029-34
- Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4;2(1):e186606. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6606
- Crawford PM. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002;16; 263-72
- Crawford PM. Managing Epilepsy in Women of Childbearing Age. *Drug Safety* 2009;32:293-307
- Farmaci contenenti valproato: nuove restrizioni per l'uso ed istituzione di un Programma di Prevenzione delle Gravidanze. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/808717/Valproato\\_DHPC\\_08.08.2018.pdf/d578a5fe-1057-0726-3bb4-16350fd168b9](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/808717/Valproato_DHPC_08.08.2018.pdf/d578a5fe-1057-0726-3bb4-16350fd168b9)

- Fried S et al Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a metanalysis. *Drug Saf* 2004; 27 (3):197-202
- Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011; 83:16–29
- La Neve A, Boero G, Francavilla T, Plantamura M, De Agazio G, Specchio LM. Prospective, case–control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurol Sci* 2015;36(1):79-83
- McAuley JW, Anderson GD. Treatment of Epilepsy in Women of Reproductive Age. *Clin Pharm* 2002;41(8): 559-79
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epil Research* 2008; 81 (1):1-13
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193–8
- New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed | European Medicines Agency n.d. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed>
- Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61(Suppl.2):S35–42
- Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, et al. Lamotrigine in pregnancy. *Neurology* 2008;70:2130–6
- Perucca E. Drug metabolism in pregnancy, infancy and childhood. *Pharmacol Ther* 1987;34(1):129-43
- Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* 2005;65(3):185–8
- Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003;349 (15):1443-50
- Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2013;29:13–18
- Sabers A, Rogvi- Hansen B, Dam M, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand* 1998;97:164-170
- Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure* 2015;28:35-8.
- Schmidt D. The effect of pregnancy on the natural history of epilepsy. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge, H, Richens A, Schmidt D, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. New York: Raven Press, 1982:3-14
- SIGN Diagnosis and management of epilepsy in adults: a National clinical guideline recommended for use in Scotland. Available from <http://www.sign.ac.uk> 2003
- The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354-60
- Tomson T e Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and puerperium. *Clin Pharmacokinetics* 2007; 46 (3): 209-219
- Tomson T, Palm R, Källén K, Ben-Menachem E, Söderfeldt B, Danielsson B, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007;48:1111–6
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A et al. Dose- dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurology* 2011;10:609–617
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):530-538.
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2130–39



- Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* 2015;28:57-65
- Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Jul 20;7(7):e017248. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017248
- Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, Mignini L, Khan KS, Zamora J, Thangaratinam S; EBM CONNECT Collaboration. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386(10006):1845-52
- Westin AA, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008;17:192–8
- Wooltorton E. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) and bone mineral density loss. *Cmaj* 2005;172(6):746
- World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 3rd ed. Geneva, CH: WHO; 2004
- Yerby MS, Friel PN, McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 1992; 42(4Sup5):12-16
-

#### **4. Crisi Neonatali**

Le Crisi Neonatali (CN) sono eventi epilettici che si verificano nell'epoca neonatale, sia in neonati prematuri che in neonati a termine, in un'epoca che per definizione viene estesa fino alla 44<sup>a</sup> settimana di età concezionale (EC)(Co 2007, WHO 2011).

##### **Premesse e criticità**

Le CN sono il segno di una severa alterazione del sistema nervoso centrale (SNC), su base strutturale o funzionale. La loro durata è generalmente breve ma non infrequentemente possono essere eventi ripetitivi fino a configurare una condizione di stato epilettico (SE). Possono persistere da poche ore a molti giorni (in funzione della condizione clinica epilettologica all'interno delle quali si verificano) ma costituiscono in ogni caso, alla loro comparsa, una emergenza neonatologica/neurologica dal punto di vista diagnostico – gestionale – terapeutico.

Le CN possono essere eventi elettroclinici o unicamente elettrici. La letteratura è concorde nel ritenere che più del 60% delle CN possano essere manifestazioni unicamente elettriche, quindi non diagnosticabili con la sola osservazione clinica, sia per la gravità delle condizione patologica in sé, sia per l'eventuale utilizzo di farmaci curarizzanti per l'adattamento al respiratore, sia in relazione al fenomeno della dissociazione elettroclinica, dove una terapia sedativa può comportare il controllo della sintomatologia clinica mentre persiste la scarica epilettica, documentabile sul tracciato elettroencefalografico (EEG) (Murray 2008) **(Diagramma 4.1)**

In funzione del punto precedente si evince la necessità di utilizzare la registrazione EEG sia in fase iniziale di definizione diagnostica, sia per escludere il fenomeno della dissociazione elettroclinica a seguito della somministrazione di farmaci antiepilettici (Scher 2003) **(livello di evidenza III, forza raccomandazione C)**.

Non tutti i reparti di Terapia Intensiva Neonatale hanno la disponibilità di una registrazione EEG h.24/ 7 giorni alla settimana, 365 giorni all'anno. Per tale motivo è diventato sempre più diffuso nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale l'utilizzo di una metodica semplificata di monitoraggio neurofisiologico, l'"amplitude integrated EEG" (aEEG), ma non esiste un consenso unanime su come integrare le due metodiche **(livello di evidenza IV, forza raccomandazione U)**. **(Diagramma 4.2)**.

Non esistono linee guida "evidence-based" relative al trattamento farmacologico delle CN. Pertanto proponiamo, sulla base della letteratura, i farmaci di prima e seconda linea e i farmaci definiti come "emergenti" il cui uso viene attualmente considerato in situazioni cliniche particolari. **(Diagramma 4.3)**.

Tenuto conto di quanto sopra, il percorso **Diagnostico / Gestionale / Terapeutico** qui rappresentato potrebbe essere condiviso con le Società Scientifiche di riferimento, in particolare con la Società Italiana di Neonatologia in quanto il neonato affetto da crisi epilettiche viene ricoverato in reparti di Neonatologia e/o Terapia Intensiva Neonatale.

##### **Incidenza**

Si tratta di eventi relativamente frequenti che hanno una incidenza complessiva stimata tra 1-5/1000 (Glass 2016), essendo decisamente maggiore nei nati marcatamente pretermine, fino a oltre 85/1000 (Pisani 2018). In entrambe le popolazioni, e in particolare nei soggetti pretermine, l'incidenza è difficile da definire in funzione del parametro diagnostico utilizzato, la sola osservazione clinica oppure la registrazione e/o il monitoraggio elettroencefalografico (EEG). Infatti, tenuto conto che una parte considerevole delle CN sono eventi unicamente elettrici senza corrispettivo clinico (Scher 2003, Murray 2008), i dati provenienti da studi di popolazione basati sulla sola osservazione clinica hanno un grave bias di reclutamento in quanto non vengono prese in considerazione le crisi unicamente elettriche, non diagnosticabili senza la registrazione EEG.

##### **Classificazione**

Nel 2018 una Task Force ad hoc dell'ILAE ha preparato un documento relativo alla classificazione delle crisi epilettiche nel neonato con lo scopo sia di migliorare la gestione clinica sia di avere elementi omogenei di confronto per la ricerca clinica. In questa proposta di classificazione viene enfatizzato il ruolo dell'EEG per la diagnosi e per la definizione del tipo di crisi. Vengono definiti nove tipi di crisi, il contesto clinico in cui più facilmente si verificano, e la loro percentuale di comparsa: Automatismi, Cloniche, Spasmi epilettici, Miocloniche, Sequenziali, Toniche, Autonomiche, Arresto comportamentale, Inclassificate (Pressler 2018). Nel documento viene inoltre sottolineata l'importanza del riconoscimento delle "crisi unicamente elettriche". Per la definizione semeiologica dei differenti tipi di crisi si rimanda il lettore interessato alla indicazione bibliografica.

Del tutto recentemente (Nunes 2019) la Task Force dell'ILAE sulle Crisi Neonatali ha sottolineato la relazione esistente tra il "tipo di crisi", inteso come l'insieme degli elementi critici clinici ed elettroencefalografici, e le differenti eziologie che sottendono ai differenti tipi di crisi.

### **Eziologia e inquadramento sindromico**

Le CN possono essere eventi isolati, ripetitivi o ricorrenti fino a configurare una condizione di SE (Mizrahi 1999). Abitualmente sono considerate una condizione omogenea, ma non lo sono. Infatti le CN possono avvenire in ambito di condizioni cliniche del tutto differenti:

- crisi epilettiche sintomatiche acute, a varia eziologia (encefalopatia ipossico-ischemica, infarto arterioso /venoso, emorragie intracraniche, infezioni del SNC, alterazioni metaboliche transitorie, alterazioni congenite del metabolismo)(Soul 2018);
- sindromi epilettiche ad esordio neonatale [epilessia neonatale benigna famigliare (BFNE), crisi neonatali benigne non famigliari (BNS), encefalopatia mioclonica precoce (EME), encefalopatia infantile epilettica precoce (EIEE)](Mizrahi 2000);
- epilessie sintomatiche / encefalopatie epilettiche ad esordio neonatale [sclerosi tuberosa, sindrome di Sturge-Weber, malformazioni del SNC (displasia, polimicrogiria, emimegalencefalia), mutazioni di singolo gene (KCNQ2, SCN2A, STXBP1, etc), epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti (EIMFS), epilessia piridossina-dipendente](Cornet 2018).

In diagnosi differenziale sono inizialmente da escludere quelle manifestazioni parossistiche, motorie e/vegetative, prive di correlato elettrico, che sul piano clinico hanno le seguenti caratteristiche (Panayiotopoulos 2005):

- sono inibite dal contenimento delicato del segmento interessato e/o dal cambio di postura del neonato;
- sono indotte dalla stimolazione tattile e la loro intensità è spesso proporzionale all'intensità, alla frequenza e alla sede del medesimo stimolo;
- la stimolazione in una determinata sede può indurre una risposta parossistica in sedi differenti dal segmento stimolato;
- non hanno un corrispettivo elettrico critico epilettico, mentre più spesso sulla registrazione EEG si osserva la presenza dell'artefatto muscolare legato alla manifestazione motoria.

### **Diagnosi e gestione**

Le CN possono verificarsi in differenti contesti di assistenza: in un neonato con patologia acuta immediatamente alla nascita, in sala parto o Terapia Intensiva; al Nido, in un neonato in buone condizioni precedenti alla comparsa delle crisi; in Pronto Soccorso, in un neonato dimesso, apparentemente sano, proveniente dal domicilio.

Nel neonato con sospetta crisi epilettica, deve essere innanzitutto affrontato il problema della stabilizzazione delle condizioni generali (**livello di evidenza III, forza raccomandazione C**). Parallelamente devono essere effettuate una accurata raccolta anamnestica e una attenta osservazione e valutazione neurologica degli eventi parossistici al fine di definire il tipo di manifestazione, se di natura epilettica o meno, e il tipo di crisi epilettica. Gli esami ematochimici urgenti indirizzano verso la definizione eziologica e orientano verso il trattamento delle condizioni sintomatiche acute (asfissia, infezioni del SNC, diselettrolitemie, alterazioni transitorie del metabolismo [ipoglicemia, ipocalcemia, ipomagnesemia]) (**livello di evidenza III, forza raccomandazione C**).

L'ecografia cerebrale è uno strumento diagnostico utile per documentare il quadro morfologico cerebrale (malformazioni cerebrali maggiori, emorragie, lesioni vascolari focali), anche in fase acuta. La risonanza magnetica cerebrale, difficilmente disponibile o eseguibile in fase acuta, diventa indispensabile nella fase successiva alla stabilizzazione della condizione acuta, per lo studio del SNC.

Pur tenuto conto che la registrazione EEG e videoEEG dell'evento critico rappresentano il "gold standard" per la diagnosi (Shellhaas 2015), va tenuto presente: 1) che le CN possono verificarsi in un punto nascita dove la registrazione EEG non sia disponibile; 2) che anche laddove la registrazione EEG sia disponibile, non tutti i reparti di Terapia Intensiva Neonatale hanno questa disponibilità h.24 / sette giorni alla settimana / 365 giorni all'anno; 3) che poiché le CN possono presentarsi in una condizione di crisi ricorrenti/stato di male convulsivo, costituendo una vera emergenza neurologica, non infrequentemente la gestione e il trattamento possono avvenire senza o prima dell'inizio della registrazione EEG. In ogni caso, una volta stabilizzato il quadro clinico acuto all'esordio, deve essere programmata la registrazione EEG da effettuarsi con sollecitudine, eventualmente trasferendo il neonato in una Terapia Intensiva Neonatale di II livello qualora tale metodica non sia disponibile presso il presidio di prima accoglienza (Diagramma 1: gestione).

Successivamente, per quanto sopra detto, si evince la necessità di utilizzare la registrazione EEG in fase iniziale di definizione diagnostica, comunque non appena possibile, sia per confermare la natura epilettica dell'evento, sia per verificare il reale controllo della sintomatologia clinica dopo applicazione della terapia, sia per escludere il fenomeno della dissociazione elettroclinica (scomparsa della sintomatologia clinica e persistenza della scarica epilettica) a seguito della terapia somministrata (in particolare fenobarbital e midazolam).

In considerazione della scarsa disponibilità di una registrazione EEG, in particolare in regime di urgenza, è diventato sempre più diffuso nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale l'utilizzo di una metodica semplificata di monitoraggio neurofisiologico, l'"amplitude integrated EEG" (aEEG), (Clancy 2006, Hellstrom-Vestas 2018) che non sostituisce ma integra la registrazione EEG (Diagramma 2: utilizzo EEG/aEEG). Tuttavia non esiste un consenso unanime su come integrare le due metodiche (**livello evidenza IV, forza raccomandazione U**).

## Trattamento

Ad oggi non esistono linee guida "evidence-based" relative al trattamento farmacologico delle CN e il fenobarbital o, in alternativa, la fenitoina rimangono le terapie antiepilettiche di prima linea, nonostante la loro efficacia sia solamente parziale (Zeller 2015, Painter 1999). (**livello evidenza I, forza raccomandazione A**). In una recente revisione della terapia farmacologica per le CN, vengono segnalati i farmaci di prima e seconda linea e i farmaci definiti come "emergenti" il cui uso viene attualmente considerato in situazioni cliniche particolari (Donovan 2016), (Diagramma 3: terapia). La terapia sintomatica e la terapia con farmaci antiepilettici di prima linea devono essere effettuate parallelamente alla stabilizzazione del neonato in fase acuta. Una volta stabilizzate le funzioni vitali, la terapia è in funzione della eziologia e/o del quadro clinico epilettologico nell'ambito del quale si manifestano le CN (crisi sintomatiche acute, sindromi epilettiche / epilessie /encefalopatie epilettiche ad esordio neonatale). In caso di refrattarietà, la gestione del quadro clinico e quindi della terapia devono avvenire in una Terapia Intensiva Neonatale di II livello dove è possibile

effettuare un monitoraggio continuo integrando la registrazione VideoEEG tradizionale con la registrazione aEEG.

***Terapia sintomatica (livello di evidenza II, forza raccomandazione A)***

- Correzione delle alterazioni elettrolitiche.
- Correzione della ipoglicemia.
- Mancato riscaldamento e ipotermia in caso di asfissia (con trasferimento in Terapia Intensiva Neonatale di II livello qualora la procedura non sia disponibile).
- Terapia antibiotica /antivirale in caso di sospetto di infezione del SNC.

***Terapia con farmaci antiepilettici***

Premesso che non esistono Linee Guida Internazionali relative alla terapia delle CN, in particolare con riferimento alle differenti condizioni cliniche all'interno delle quali esse si verificano, i farmaci generalmente utilizzati sono quelli riportati a seguire. Si sottolinea che la posologia indicata si riferisce a quanto riportato nella letteratura (Painter 1999, Slaughter 2013, Zeller 2015, Donovan 2016, Cornet 2018,) e che il singolo caso deve essere gestito inoltre sulla base delle procedure in atto proprie di ogni singolo centro.

***Terapia di prima linea (livello evidenza I, forza raccomandazione A)***

- Fenobarbital: 20 mg/Kg/ev
- Fenitoina: 20 mg/Kg/ev

L'utilizzo della Vit B6 100 mg/ev: può essere presa in considerazione qualora non esista una chiara eziologia. Tuttavia la sua somministrazione dovrebbe essere effettuata durante la contemporanea registrazione EEG. Non esistono indicazioni univoche se debba essere somministrata prima o dopo l'utilizzo dei farmaci antiepilettici di prima scelta, a fronte di una farmacoresistenza delle crisi. Sicuramente diventa la terapia di prima scelta a fronte di un riscontro anamnestico di familiarità per crisi neonatali B6 dipendenti (livello di evidenza III, forza raccomandazione C).

***Terapia di seconda linea (livello evidenza IV, forza raccomandazione U)***

- Midazolam: 0.1-0.2 mg/Kg/ev bolo > mantenimento 0.05 mg/Kg/ora fino a 0.1 mg/Kg/ora
- Lidocaina: 2-7 mg/Kg/ev > infusione continua 5-7 mg/Kg/ora
- Levetiracetam 10-60 mg/Kg ev

***Terapia di terza linea (livello evidenza IV, forza raccomandazione U)***

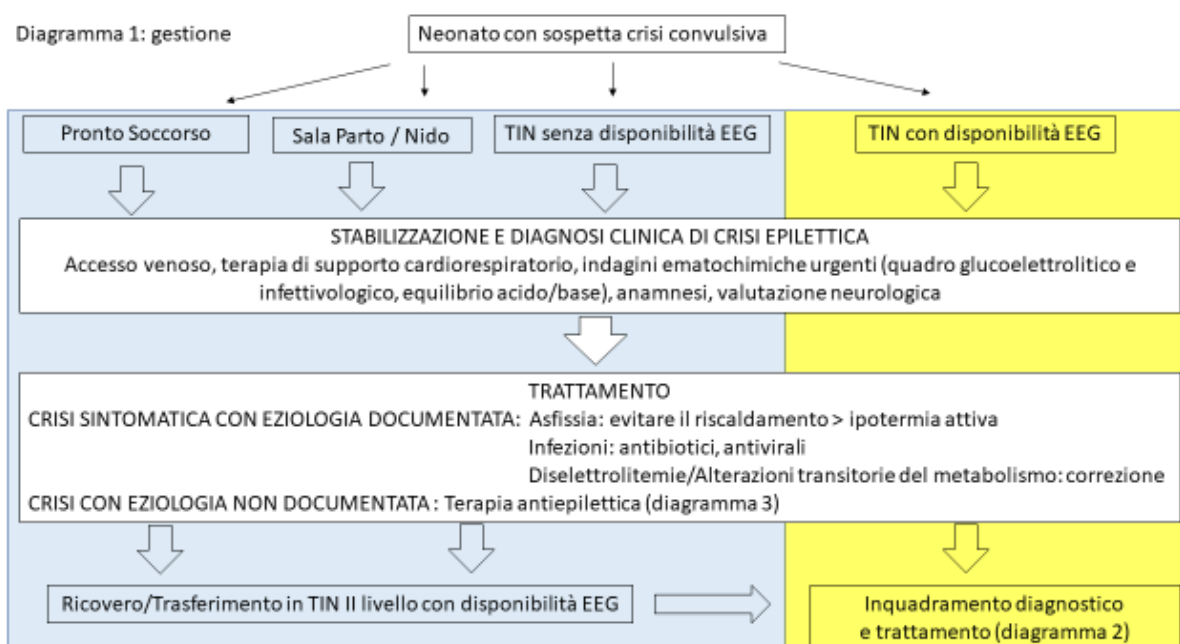
- Tiopentale ev
- Pentobarbital ev

***Terapia mirata in quadri clinici specifici (livello evidenza IV, forza raccomandazione U)***

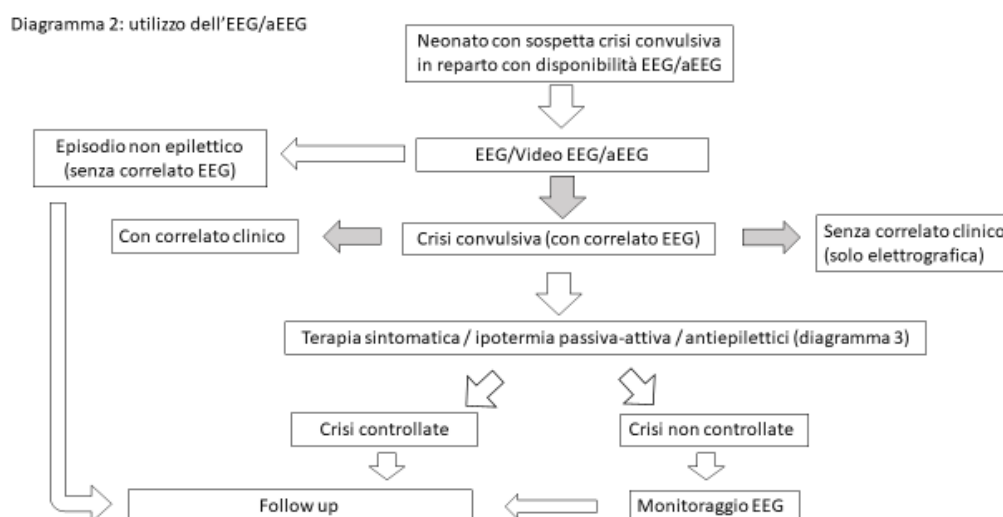
- Vit B6 – epilessia B6 dipendente
- Piridossal 5'-fosfato – epilessia piridossal 5'-fosfato responsiva
- Vigabatrin – epilessia sintomatica di sclerosi tuberosa
- Fenitoina – encefalopatie epilettiche SCN2A/SCN8A correlate
- Carbamazepina – epilessia neonatale benigna familiare, encefalopatia epilettica KCNQ2 correlata
- Quinidina – epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti

- Biotina – encefalopatia epilettica da deficit di biotina

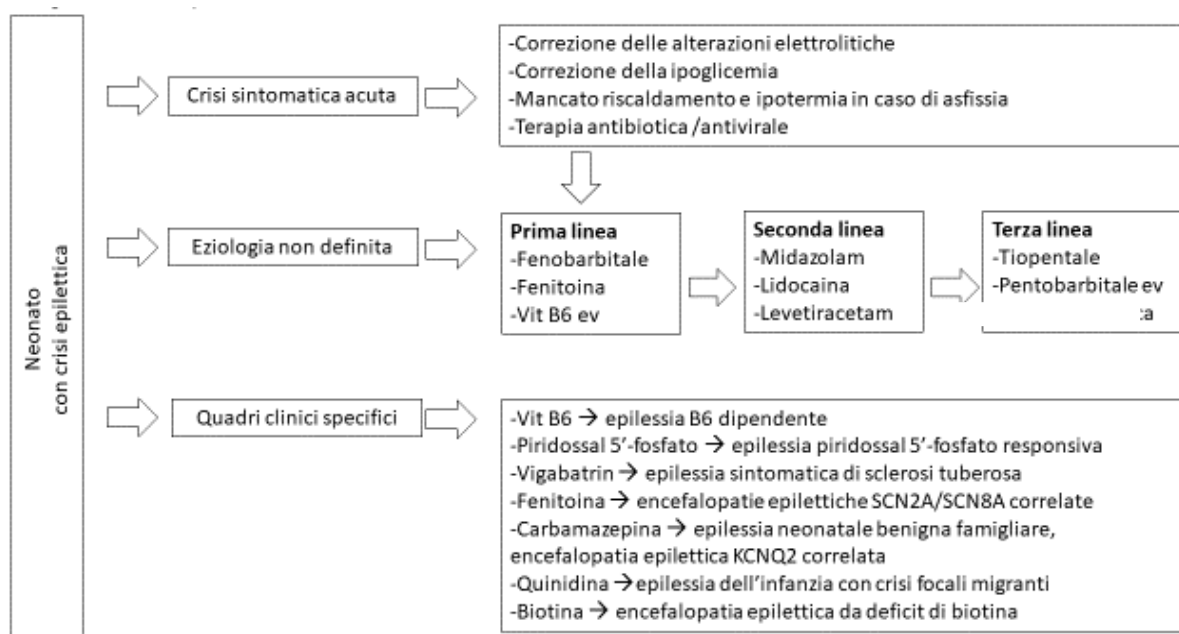
La terapia antiepilettica di mantenimento e/o l'ipotesi della sospensione del trattamento farmacologico antiepilettico dipendono dalla diagnosi clinica sindromica. La sospensione (quando / come) dei farmaci o il loro proseguimento va discussa con i genitori o i caregiver, spiegando i motivi che sottendono alla sospensione (diagnosi di crisi sintomatiche occasionali) o al proseguimento della terapia (diagnosi di epilessia neonatale), informando, in caso di sospensione, del possibile rischio di ricorrenza in funzione delle differenti eziologie.



**Figura 4.1 Gestione delle crisi convulsive neonatali**



**Figura 4.2 Utilizzo dell'EEG e aEEG nella gestione delle crisi convulsive neonatali**



**Figura 4.3** *Terapia delle crisi convulsive neonatali*

## Bibliografia

- Clancy RR. Prolonged Electroencephalogram Monitoring for Seizures and Their Treatment. *Clin Perinatol* 2006; 33:649–665
- Co JPT, Elia M, Engel J Jr, Guerrini R, Mizrahi EM, Moshe SL, and Plouin P. Proposal of an Algorithm for Diagnosis and Treatment of Neonatal Seizures in Developing Countries. *Epilepsia* 2007; 48(6):1158–1164
- Cornet MC, Sands TT, Cilio MR. Neonatal epilepsies: Clinical management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 Jun; 23(3):204-212
- Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L, Cryan JF, Boylan GB. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs* 2016; 76:647–661
- Glass H, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, T Chang, NS Abend, Chu CJ, Cilio MR, Glidden DV, Bonifacio SL, Massey S, Tsuchida TN, Silverstein FS and Soul JS, on behalf of the Neonatal Seizure Registry Study Group\*. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr* 2016; 174:98-103
- Hellstrom-Westas L. Amplitude-integrated electroencephalography for seizure detection in newborn infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2018; 23:175e182
- Mizrahi EM. Acute and Chronic Effects of Seizures in the Developing Brain. *Epilepsia* 1999, 40 (Suppl.1): S42-S50
- Mizrahi EM, Clancy RR. Neonatal seizures: early-onset seizure syndromes and their consequences for development. *Mental retardation and Developmental Disabilities Research reviews* 2000;6:229-241
- Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F187-F191
- Nunes ML, Yozawitz EG, Zuberi S, Mizrahi EM, Cilio MR, Moshé SL, Plouin P, Vanhatalo S, Pressler RM \*Task Force on Neonatal Seizures, ILAE Commission on Classification & Terminology. Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. *Epilepsia Open.* 2019;4:10–29.

- Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, Paneth N, Minnigh B and Alvin J. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341:485e9
- Panayiotopoulos CP. Neonatal Seizures and Neonatal Syndromes. In CP Panayiotopoulos (Ed). *The Epilepsies. Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005
- Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2018; 23:204-212
- Pisani F, Facini C, Bianchi E, Giussani G, Piccolo B, Beghi E. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia* 2018; Sep;59(9):1764-1773.
- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, Vanhatalo S, Yozawitz E, Zuberi SM. The ILAE Classification of Seizures & the Epilepsies: Modification for Seizures in the Neonate. Proposal from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/neonatal-seizure-classification>, 2018
- Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, and Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after epileptic drug use. *Pediatr Neurol* 2003;28:277–280
- Shellhaas RA. Continuous long-term electroencephalography: The gold standard for neonatal seizure diagnosis. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2015; 20:149e153.
- Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol* 2013; 28:251-364
- Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018; Jun23(3):183-190.
- WHO, Guidelines on Neonatal Seizures Geneva: World Health Organization; 2011. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.
- Zeller B, Giebe J. Pharmacologic Management of Neonatal Seizures. *Neonatal Network* 2015; 34(4):239-244



## 5. La gestione del paziente in età infantile e adolescenziale o giovane adulto

Le epilessie hanno nell'infanzia e adolescenza una prevalenza più elevata che nelle altre fasce di età (fatta eccezione per l'età anziana), con una stima che si colloca intorno allo 0.5%, ma che supera in alcune revisioni l'1% (Aabergm 2017) e mostra una tendenza ad aumentare nel tempo, come suggerito da una recente revisione di letteratura (Saarinen 2016).

In tale fascia di età è presente inoltre la massima varietà di "fenotipi" epilettici (epilessie età correlate ed epilessie indipendenti dall'età); è necessario quindi l'inquadramento sindromico, molto determinante nei confronti della prognosi, della possibilità che si sviluppi un quadro particolarmente benigno o particolarmente severo. Le forme "benigne" o "idiopatiche" generalizzate o focali, tipiche di fasce di età relativamente delimitate, devono essere prontamente riconosciute perché richiedono trattamenti farmacologici ad hoc. Le forme focali "benigne" sono molto comuni (Guerrini 2012; Park 2015) e spesso non richiedono un trattamento farmacologico.

Dalla prima infanzia fino all'età giovanile vi è la massima varietà di fattori causali, che si aggiungono a quelli noti per la popolazione adulta. In età infantile e adolescenziale, crisi epilettiche possono essere la manifestazione di encefalopatie geneticamente determinate (anche quando siano "de novo", quindi non suggerite dall'anamnesi familiare), il cui fattore causale è spesso identificabile mediante tecniche di laboratorio progressivamente più efficienti e raggiungibili (McTague 2016; Myers 2019). Tipico dell'età infantile è inoltre l'insorgenza di epilessia come sintomo di quadri malformativi. Crisi epilettiche rappresentano inoltre il sintomo comune di molteplici malattie metaboliche, alcune delle quali trattabili con terapie ad hoc nei confronti dello specifico difetto, quali ad esempio la piridossino-dipendenza (che in forme atipiche può insorgere in fase post-natale) o il deficit di Glut1 (Rahman 2013). Inoltre, nell'infanzia e nell'adolescenza si esprimono con elevata probabilità tutte le forme di epilessia "acquisita" sintomatica di danno pre-peri-natale. Ciò non esclude le cause comuni nell'adulto come gli eventi traumatici ed infettivi, e le neoplasie cerebrali.

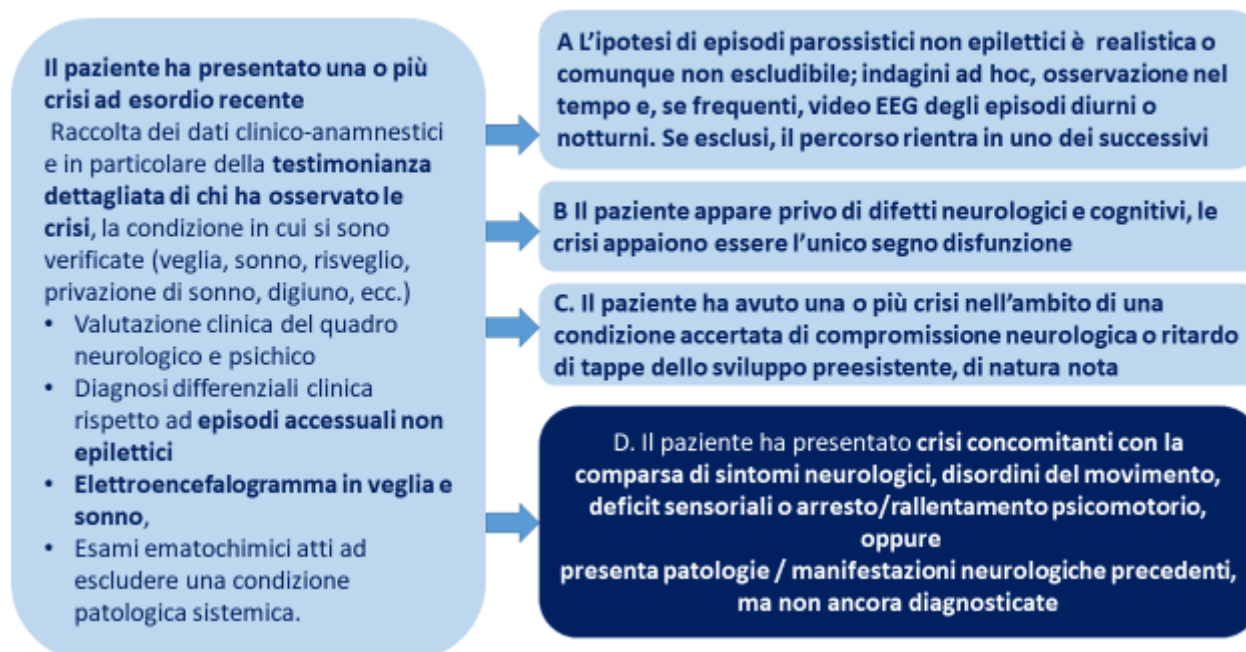


Figura 5.1. Inquadramento diagnostico iniziale

La fase diagnostica è quindi particolarmente complessa e per lo più richiede una esperienza neuropsichiatrica elevata ed una equipe di esperti (genetisti medici, neuroradiologi, neurofisiologi, neuropsicologi, etc). La

diagnosi richiede stadi successivi di indagine strumentale e di laboratorio. L'inquadramento iniziale è comunque fondamentale per il percorso di follow-up e il trattamento (**Figura 5.1**).

La diagnosi differenziale epilettologica (in termini di classificazione del fenotipo epilettico, e della eventuale identificazione della malattia di base) e tutte le varietà di fattori causali non possono essere affrontati in dettaglio da linee guida, ma possono essere delineate alcune condizioni generali e i conseguenti comportamenti assistenziali e di gestione del paziente mettendo in atto comportamenti appropriati ed evitando la moltiplicazione inappropriata degli interventi.

Il riferimento all'età adulta giovanile è legato alla possibile espressione "ritardata" di alcune forme tipiche dell'infanzia e adolescenza.

### **Percorso diagnostico-terapeutico paziente con epilessia ad esordio infantile o adolescenziale (o giovane adulto).**

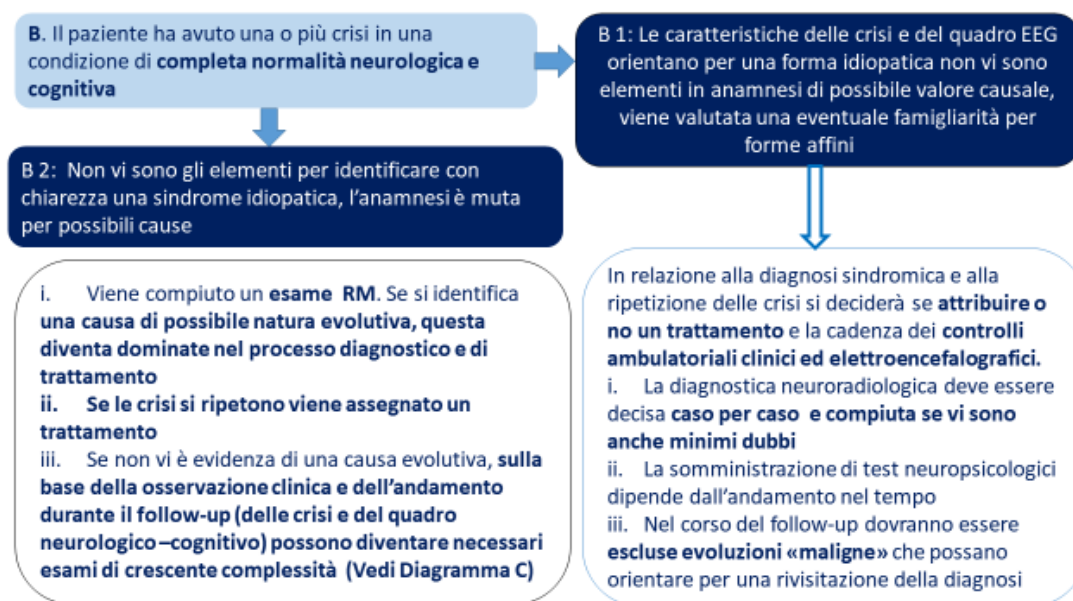
Il primo riferimento assistenziale, in occasione talora della prima crisi, soprattutto se convulsiva, è spesso rappresentato da un servizio di Pronto Soccorso (PS) ospedaliero. Tuttavia, se il paziente presenta crisi isolate e/o non convulsive, anche ripetute, spesso il primo riferimento dopo il pediatra o il medico di base è un Neuropsichiatra Infantile o un Neurologo, in regime ambulatoriale.

Sia in regime ambulatoriale che di ricovero, il processo diagnostico include in tutti i casi le seguenti procedure che devono essere rivisitate ogni volta che durante il follow-up qualche elemento clinico si discosti da quanto previsto in base alla diagnosi iniziale:

Raccolta dei dati clinico-anamnestici e in particolare della testimonianza di chi ha osservato le crisi, la condizione in cui si verificano (veglia, sonno, risveglio, privazione di sonno, ecc.) e la presenza di eventuali fattori scatenanti (esempio febbre, malattie intercorrenti, digiuno, stimolazioni luminose, etc.)

- Accurata visita generale e neurologica che permetta di avere un orientamento a riguardo di deficit neurologici concomitanti, deficit dello sviluppo neurologico e cognitivo, segni e sintomi extra neurologici (esempio alterazioni cutanee, segni dismorfici, alterazioni d'organo). Valutazione se i segni neurologici o il difetto di sviluppo siano pre-esistenti o siano insorti in concomitanza con le crisi.
- Accurata valutazione di possibili diagnosi differenziali rispetto ad episodi accessuali non epilettici comuni nel bambino ([Luat 2015](#)). Occorre ricordare che non raramente crisi epilettiche ed episodi parossistici non epilettici possono associarsi e che episodi parossistici non epilettici si possono verificare anche in bambini con patologie neurologiche.
- Idealmente dovrebbe essere sempre compiuta una valutazione cognitiva standardizzata, anche in bambini senza apparenti deficit, che possa servire per confronto in caso di modificazioni del quadro clinico.
- Elettroencefalogramma in veglia e sonno, necessario per ottenere una registrazione ben valutabile e per individuare pattern EEG di forme ben classificate le cui caratteristiche EEG sono presenti solo in sonno o al risveglio. Valutazione della necessità di individuare crisi subcliniche con registrazione protratta e/o Video-EEG.

- Esami ematochimici atti ad escludere una condizione patologica sistemica (disordini elettrolitici, ipoglicemia) che possano ripetersi nel tempo ed essere la causa scatenante.



**Figura 5.2. Inquadramento diagnostico nel paziente privo di fattori patologici noti associati**

Per procedere nell'iter diagnostico nella fase iniziale di presentazione dell'epilessia possono essere identificate condizioni diverse:

#### **A. Il paziente ha avuto una o più crisi in condizioni di completa normalità neurologica e cognitiva (Figura 5.2).**

- Le caratteristiche delle crisi e del quadro EEG orientano per una forma idiopatica (epilessie idiopatiche focali dell'infanzia, epilessie generalizzate idiopatiche dell'infanzia, adolescenza-giovane adulto), non vi sono elementi in anamnesi di possibile valore causale, viene valutata una eventuale familiarità per forme affini.
- Inizia il follow-up; in relazione alla diagnosi sindromica e alla ripetizione delle crisi si deciderà se istituire o no un trattamento e si deciderà la cadenza dei controlli ambulatoriali clinici ed elettroencefalografici. Nelle forme idiopatiche focali generalmente non vi è necessità di trattamento farmacologico, a meno di situazioni particolari, ad esempio tendenza delle crisi a ripetersi nel tempo con frequenza non sporadica (Oguni et al. 2010), anche se non vi sono evidenze di letteratura che possano con sicurezza indicare se e quale trattamento possa essere utile sulla prognosi. Tuttavia, occorre tenere conto della possibile evoluzione verso forme più severe che possono comportare difetti cognitivi transitori, comunque impattanti sullo sviluppo cognitivo (Pal 2016).

Nelle forme generalizzate con "assenze" o crisi non convulsive (e.g. mioclonie critiche) il trattamento viene istituito, in base alla specifica forma clinica (e.g. assenze dell'infanzia, assenze dell'adolescenza, "eyelids myoclonus"). Malgrado non vi siano trial clinici "randomizzati" su ogni forma, una recente revisione di letteratura dà indicazioni in relazione al quadro sindromico in cui le assenze si collocano (Brigo 2019). La diagnostica neuroradiologica può essere decisa caso per caso e compiuta se vi sono dubbi tenendo conto che spesso tali esami richiedono una sedazione profonda in pazienti non in grado di collaborare agli esami di immagine.

- La frequenza e la tipologia degli esami strumentali e di laboratorio e della somministrazione di test neuropsicologici dipende dall'andamento nel tempo

- Nel corso del follow-up dovranno essere escluse evoluzioni maligne” (ad esempio comparsa di stato di male elettrico durante il sonno) (Schmitt 2015), deficit cognitivi o comportamentali che possano orientare per una rivisitazione della diagnosi)
- c. Non vi sono gli elementi per identificare con chiarezza una sindrome idiopatica, l’anamnesi è muta per possibili cause
- Viene compiuto un esame di immagine (RM) tenendo conto della necessità di sedazione. Se gli esami neuroradiologici identificano una causa strutturale (esempio malformativa) o clastica (esempio esiti di danno ischemico) il percorso successivo è guidato dalla condizione rilevata. Se le neuroimmagini identificano una condizione di possibile natura evolutiva, questa diventa dominante nel processo diagnostico e di trattamento.
  - Se non vi è evidenza di una causa evolutiva, sulla base della osservazione clinica e dell’andamento durante il follow-up sia delle crisi che del quadro neurologico e dello sviluppo cognitivo vengono decisi esami di crescente complessità (e, ove necessario, una completa revisione diagnostica inclusi test di sviluppo delle funzioni neuropsicologiche).
  - In ambedue le situazioni precedenti è comunque l’osservazione clinica o EEG- clinica globale che devono orientare i test di laboratorio (genetici, biochimici, liquorali) e la diagnosi sindromica sia del quadro clinico che del tipo di epilessia. Tali procedure non possono entrare in linee guida riguardanti le epilessie ma devono essere conseguenza dell’orientamento diagnostico generale.
- B. **Il paziente ha avuto una o più crisi nell’ambito di una condizione accertata di compromissione neurologica o ritardo di tappe dello sviluppo preesistente.** Vi è un danno cerebrale stabilizzato noto, la crisi si verifica quindi con ogni probabilità come sintomo più o meno tardivo del danno
- Verifica clinica della congruenza fra crisi e quadro clinico; se vi sono sospetti di incongruenza valutare l’opportunità di esami di neuroradiologici o di laboratorio
  - Decisione sul trattamento e follow-up

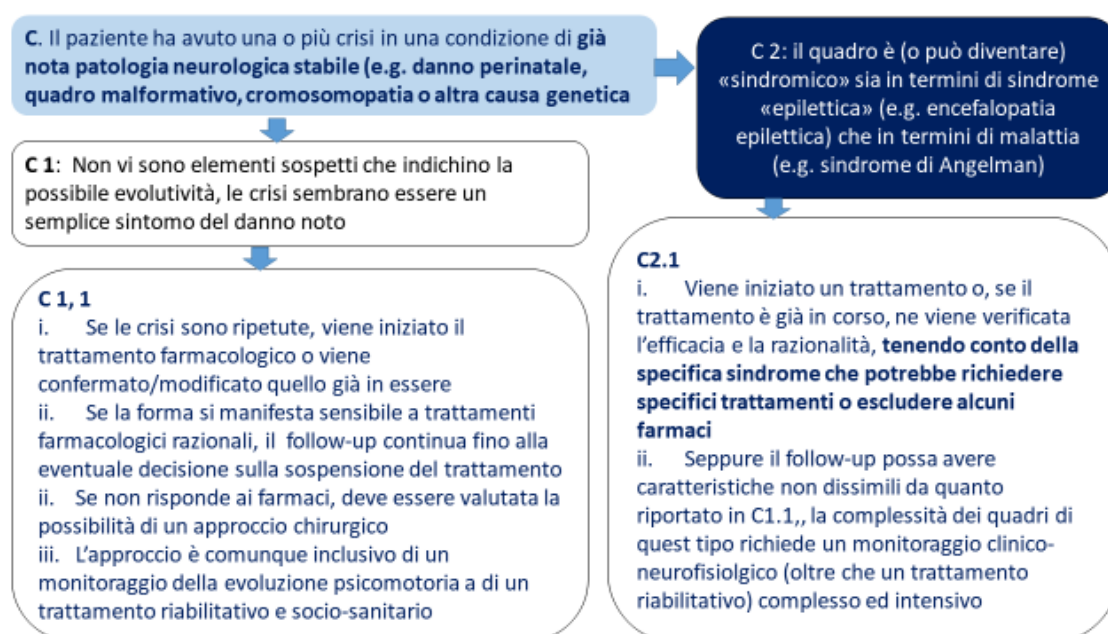
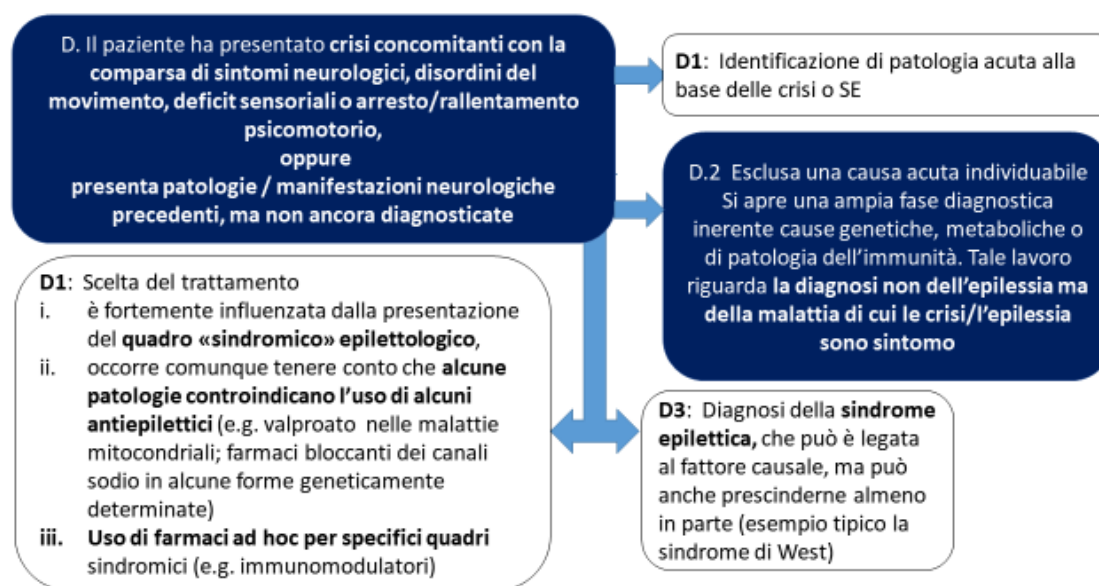


Figura 5.3. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con nota compromissione neurologica

- C. **Il paziente ha presentato crisi temporalmente associate alla comparsa di sintomi neurologici (inclusi disturbi del movimento), deficit sensoriali o arresto/rallentamento della evoluzione psicomotoria,** oppure presenta patologie a carico di altri sistemi che possono entrare, insieme alle manifestazioni

neurologiche, in quadri sindromici. Tale condizione è la più complessa sia in termini di protocollo diagnostico iniziale che di procedure di follow-up e rivalutazione diagnostica. Le procedure diagnostiche sono quelle sopra riportate nel punto A, con la differenza che devono essere compiute al momento della osservazione iniziale e non durante la successiva osservazione e follow-up.



**Figura 5.4. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con patologia acuta e crisi concomitanti con altri segni neurologici o a carico di altri sistemi**

#### Altri elementi di orientamento per il follow-up

- La cadenza delle valutazioni neurologiche di controllo nel decorso è determinata dal tipo di epilessia, dalle previsioni prognostiche, dal grado di successo del trattamento specifico, e da eventuali necessità sociali e riabilitative.
- La determinazione del livello plasmatico dei farmaci antiepilettici è comunque indicata nelle fasi iniziali del decorso; i controlli successivi sono da decidere sulla base della risposta al trattamento, della comparsa di possibili effetti collaterali, o dell'occorrenza di comorbidità e trattamenti farmacologici concomitanti.
- Il sospetto di una causa evolutiva o l'andamento negativo delle crisi o dello sviluppo cognitivo o la comparsa di turbe del comportamento oppure di segni associati non giustificati dalla causa nota dell'epilessia o di resistenza farmacologica devono comportare il riferimento a strutture specialistiche sia in campo epilettologico che neuropsichiatrico/neurologico.
- Occorre ricordare che alcune forme di epilessia infantile richiedono trattamenti specifici e inabituali nell'adulto come cortisonici, immuno-modulatori, dieta chetogenica (Martin-McGill 2013) o trattamenti "personalizzati" legati a cause geneticamente determinate che si applicano a specifiche condizioni sindromiche o causali.
- Indicazioni basate su una ampia letteratura sono contenute per varie sindromi epilettiche nelle revisioni di Hancock 2013 e Brigo 2017b. Una ampia revisione è anche contenuta nell'articolo di Rosati 2015.
- L'ipotesi di una sospensione del trattamento farmacologico antiepilettico dipende fortemente dalla diagnosi sindromica che influenza la tendenza spontanea verso la remissione (i.e. forme idiopatiche dell'infanzia) e dalla importante tendenza alla ricorrenza di crisi anche in forme benigne (i.e. forme

generalizzate idiopatiche ad insorgenza durante l'adolescenza e nell'età adulta). La sospensione dei farmaci va discussa con il paziente e/o il caregiver.

- Per le epilessie ad insorgenza infantile o adolescenziale si pone il problema della transizione verso una prosecuzione del follow-up dall'ambito neuropsichiatrico infantile a quello neurologico in età adulta. La gestione successiva dovrà riguardare le diverse necessità socio-sanitarie tipiche dell'età adulta.
- Tale transizione per le forme benigne idiopatiche o sintomatiche è relativamente semplice nel caso le crisi siano in completo controllo o se, pur in presenza di crisi rare, non vi sono elementi per indicare un orientamento chirurgico.
- Nell'ipotesi di un orientamento verso la chirurgia dell'epilessia, di altri trattamenti non farmacologici o in presenza di quadri sindromici complessi o di un lavoro diagnostico non ancora concluso, il paziente va orientato verso centri specialistici possibilmente in buona comunicazione con il centro neuropsichiatrico d'origine. Il paziente dovrebbe comunque andare alla transizione mediante una relazione di epicrisi e idealmente dopo un contatto diretto tra specialista dell'infanzia e specialista dell'età adulta.

## Bibliografia

- Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Sjøraas C, Berntsen A, Magnus P, Lossius MI, Stoltenberg C, Chin R, Surén P. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017 May;139(5).
- Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 18;5:CD010483.
- Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Stiripentol add-on therapy for focal refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 10;5:CD009887.
- Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 8;2
- Brigo F, Igwe SC. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017a Feb 14;2:CD003032.
- Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:9-18.
- Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD003277..
- Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 7;11:CD001903
- McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):304-16.
- Myers KA, Johnstone DL, Dymont DA. Epilepsy genetics: Current knowledge, applications, and future directions. *Clin Genet*. 2019 Jan;95(1):95-111
- Oguni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated? *Brain Dev*. 2011;33(3):207-12.
- Park JT, Shahid AM, Jammoul A. Common pediatric epilepsy syndromes. *Pediatr Ann*. 2015 Feb;44(2):e30-5.
- Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Jan;55(1):23-36.
- Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2015;29(10):847-63. doi: 10.1007/s40263-015-0281-8. Review.
- Saarinen MM, Sillanpää M, Schmidt D, Virta LJ. Long-term changes in the incidence of childhood epilepsy. A population study from Finland. *Epilepsy Behav*. 2016 May;58:81-5.
- Schmitt B. Sleep and epilepsy syndromes. *Neuropediatrics*. 2015 Jun;46(3):171-80.

Tan HJ, Singh J, Gupta R, de Goede C. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014

## **6. La gestione del paziente adulto con epilessia**

Il soggetto adulto che manifesta una o più crisi epilettiche rappresenta una condizione clinica frequente nella popolazione generale, con una presenza stimata di soggetti affetti in Regione Lombardia pari a circa 75.000 cittadini (vedi “Concetti generali” in questo documento). Lo sviluppo di uno specifico percorso sanitario di presa in carico può favorire l’ottimizzazione degli interventi assistenziali in termini di appropriatezza e riduzione dei costi.

Il modello procedurale che segue è stato delineato allo scopo di:

- prevedere per i soggetti affetti interventi appropriati alla generalità dei pazienti adulti (età  $\geq 18$  anni) e modulati sulle necessità legate a particolari condizioni (soggetti in età di transizione con epilessia ad esordio infantile-adolescenziale che al raggiungimento della maggiore età necessitano di assistenza sanitaria specifica; soggetti anziani  $\geq 60$  anni residenti in comunità o istituzionalizzati);
- minimizzare la moltiplicazione inappropriata degli interventi, attraverso l’identificazione dei canali assistenziali più adeguati alle diverse necessità, al momento della diagnosi e lungo il decorso della malattia.

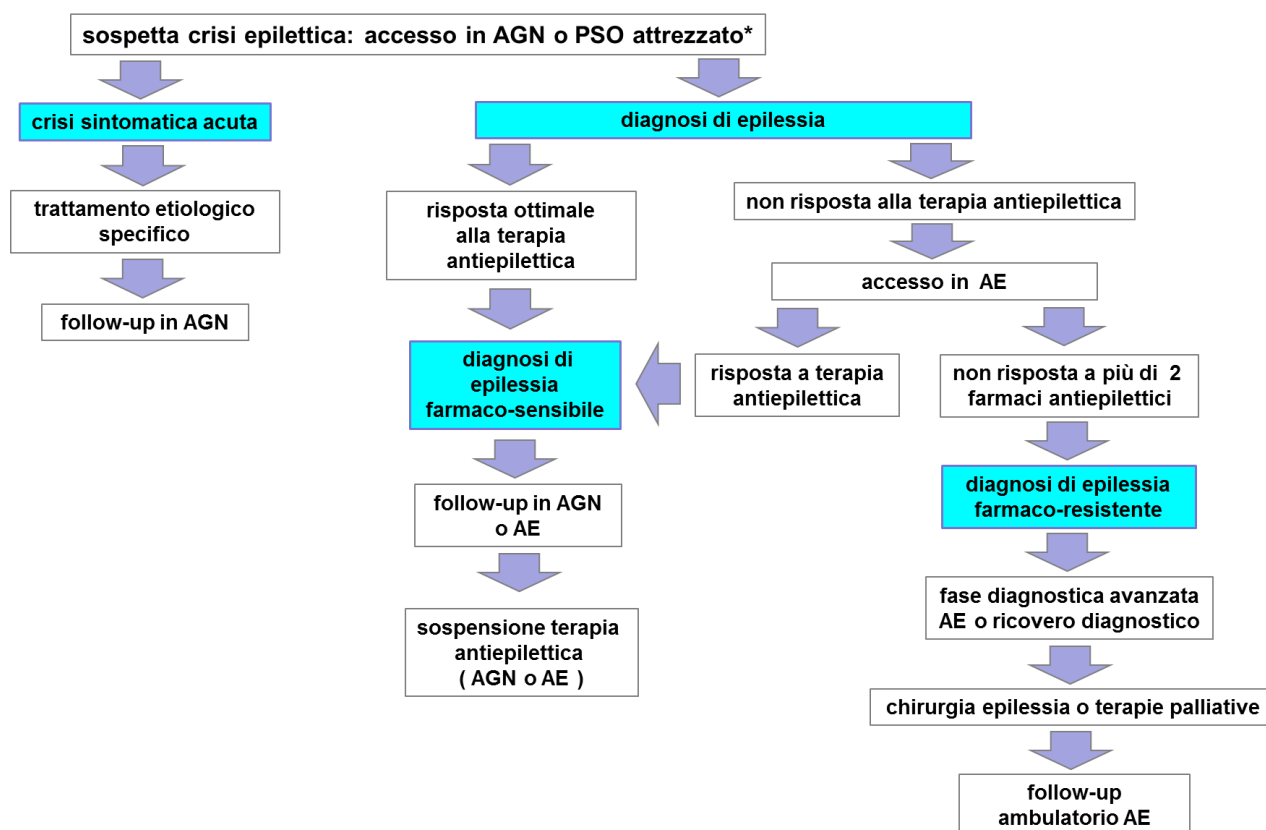
### **Percorso diagnostico-terapeutico del paziente adulto con epilessia (Figure 6.1 e 6.2)**

Per il soggetto adulto che ha presentato una o più crisi il primo riferimento assistenziale è rappresentato abitualmente da un servizio di Pronto Soccorso Ospedaliero (PSO) o dal medico di famiglia. L’osservazione in PSO può proseguire direttamente in alcuni casi, quando ritenuto prudente, nel ricovero immediato in un Servizio ospedaliero di Neurologia. Negli altri casi il paziente viene usualmente indirizzato alla presa in carico da parte di un Ambulatorio Specialistico di Neurologia Generale (ANG) o talora già in prima istanza ad un Ambulatorio Specialistico di Epilettologia (AE).

Sia in regime ambulatoriale che di ricovero, le procedure diagnostiche essenziali (vedi testi in questo documento: “Prima crisi epilettica”) sono rappresentate da:

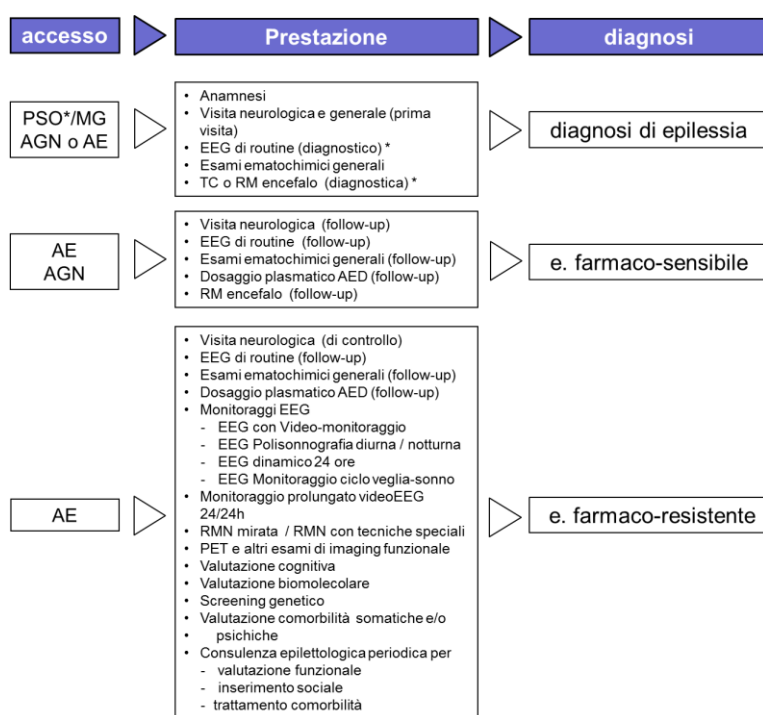
- raccolta dei dati clinico-anamnestici (la diagnosi di crisi epilettiche è in primo luogo clinica);
- esami ematochimici ed ematologici di routine ed eventuale Elettrocardiogramma (ECG) con valutazione cardiologica (utili a dirimere i più comuni dubbi diagnostici);
- elettroencefalogramma (EEG) di routine (raccomandato come possibile supporto alla diagnosi, diagnosi differenziale, adeguata classificazione delle crisi epilettiche);
- valutazione neuroradiologica (attualmente la RM dell’encefalo è l’esame raccomandato per la diagnosi eziologica); specificamente, circa il 20% delle epilessie sono “generalizzate idiopatiche” (Jallon 2005), senza lesioni cerebrali eziologiche identificabili con indagini neuroradiologiche, e il 30-40% delle epilessie focali ad esordio in età adulta sono definite “da causa sconosciuta” in quanto neppure l’utilizzo di indagini avanzate di neuroimmagini consente di identificare lesioni a carattere eziologico.





**Figura 6.1** Percorso diagnostico-terapeutico del paziente adulto con crisi epilettica. AGN: Ambulatorio Generale di Neurologia; AE: Ambulatorio di Epilettologia; PSO: Pronto Soccorso Ospedaliero.

Le procedure sopra indicate dovrebbero consentire la conferma o l'esclusione della diagnosi di epilessia, l'identificazione di eventuali fattori precipitanti le crisi, la definizione dell'eziologia ed infine l'inquadramento sindromico in base ai criteri di classificazione *standard*, che consente di delineare le prospettive prognostiche e la scelta del trattamento appropriato.



**Figura 6.2** Percorso diagnostico-terapeutico del paziente adulto con crisi epilettica. ANG: Ambulatorio Generale di Neurologia; AE: Ambulatorio di Epilettologia; PSO: Pronto Soccorso Ospedaliero.

Nel caso di rilievo neuroradiologico di lesioni eziologiche a carattere evolutivo, è necessaria una valutazione neurochirurgica nella prospettiva di eventuale intervento chirurgico.

La maggioranza dei pazienti adulti con diagnosi di epilessia, e parte di quelli con diagnosi di crisi epilettica unica non provocata, inizia un trattamento farmacologico antiepilettico.

E' stimato che oltre il 40% dei pazienti con epilessia ad esordio in età adulta mostri risposta adeguata al primo farmaco antiepilettico appropriato (Perucca 1998; Kwan 2000; Chen 2017), con una proporzione maggiore di risposta favorevole tra le epilessie generalizzate idiopatiche.

Le epilessie generalizzate idiopatiche, il cui esordio avviene più comunemente entro l'età infantile-adolescenziale (ma è possibile in età adulta), mostrano remissione con un trattamento farmacologico appropriato nel 65-80% dei casi (Mohanraj 2007; Szaflarski 2010); esse sono tuttavia in molti casi "farmacodipendenti", e necessitano di trattamento protratto largamente in età adulta (Senf 2013; Holtkamp 2014; Vorderwülbecke 2017), con le esigenze mediche, sociali e burocratiche che ne derivano.

Il paziente con risposta favorevole al primo/secondo trattamento farmacologico ritenuto appropriato può essere trattato presso un ANG, entro il quale sarà determinata nel *follow-up* la cadenza dei periodici controlli clinici, strumentali e laboratoristici necessari.

Una risposta negativa o incompleta al primo e al secondo farmaco antiepilettico ritenuto appropriato e sperimentato secondo schemi adeguati di somministrazione implica, secondo criteri recentemente proposti dalla ILAE (Kwan 2010), una definizione formale di "farmacoresistenza": questa suggerisce l'opportunità che il paziente, se seguito in ANG, venga riferito a servizi assistenziali (AE o Centri Epilessia) di livello maggiormente specializzato, con specifiche competenze cliniche, neurofisiologiche, neurofarmacologiche e neurochirurgiche.

E' stimato che globalmente circa il 70% dei pazienti afferenti ai Centri epilessia ottengano un controllo completo delle crisi, con la terapia farmacologica iniziale o sperimentando consecutivamente diversi trattamenti medici (Perucca 1998; Chen 2017).

L'ipotesi di una sospensione del trattamento antiepilettico nei pazienti adulti va vagliata dopo un periodo libero da crisi di almeno 2 anni (Beghi 2013). La prognosi della sospensione è influenzata da criteri clinici (tipo di epilessia) e strumentali (rilievi EEG) e, in considerazione della difficoltà di applicare al singolo caso le stime epidemiologiche disponibili, la decisione di intraprendere la sospensione dei farmaci va discussa con il paziente interessato in termini di rischi/benefici individuali.

## Valutazioni nel decorso

La cadenza delle valutazioni cliniche di controllo nel decorso (eventualmente associate a valutazioni strumentali e di laboratorio) è determinata dal tipo di crisi epilettiche/epilessia, dalle specifiche prospettive prognostiche, dalle caratteristiche individuali del paziente, dalla tipologia e dal grado di successo del trattamento specifico. Essa è inoltre influenzata da eventuali necessità sanitarie legate a patologie o eventi fisiologici intercorrenti (ad esempio gravidanza), e da esigenze sociali e burocratiche (riconoscimento di invalidità ed esenzione dalla spesa sanitaria, idoneità a specifiche attività lavorative, idoneità alla guida di veicoli a motore e ad altre attività) che i Centri specializzati per l'epilessia sono comunemente chiamati a riconoscere, talora sulla base di specifiche normative.

Entro il percorso diagnostico-terapeutico delineato nei paragrafi precedenti, non è infrequente la presentazione, nel corso del tempo, di possibili necessità di approfondimento diagnostico, dal momento della prima presentazione di crisi di sospetta natura epilettica, in termini di:

- necessità di conferma della diagnosi di crisi epilettiche e adeguata classificazione delle stesse in ambito sindromico all'epoca della prima presentazione del disturbo;
- persistenza di crisi epilettiche nonostante l'assunzione di un trattamento farmacologico teoricamente adeguato;

- nuova presentazione di manifestazioni accessuali dopo periodo libero da crisi, in continuità di trattamento;
- modificazioni nel tempo della fenomenologia delle crisi, con possibile necessità di revisione delle ipotesi eziologiche iniziali;
- insorgenza nel *follow-up* di manifestazioni accessuali che possono necessitare di diagnosi differenziale, quali le sincopi e le crisi non epilettiche psicogene (CNEP), queste ultime frequente comorbidità nei pazienti con epilessia;
- necessità di conferma della libertà da crisi in vista di specifiche prospettive di inserimento lavorativo, idoneità fisica ad attività diverse, sospensione del trattamento antiepilettico.

In presenza di tali condizioni, il paziente dovrebbe avere agevole accesso a Centri maggiormente specializzati, dotati di competenze specifiche, possibilità di indagini cliniche e strumentali, eventuali rapporti di consulenza, adeguati a:

- verifica/revisione della diagnosi di crisi e della diagnosi sindromica tramite indagini neurofisiologiche più approfondite;
- esclusione di una condizione di “pseudofarmacoresistenza” condizionata da equivoci diagnostici (diagnosi erronea di crisi epilettiche, errore di diagnosi sindromica), trattamento farmacologico inappropriato, scarsa *compliance* al trattamento, comorbidità di disturbi psichici con possibile presenza o sviluppo di manifestazioni accessuali che entrano in diagnosi differenziale con le crisi epilettiche (quali le CNEP, con necessità di valutazione psichiatrica orientata ed eventuale supporto farmacologico e psicologico specifico);
- identificazione di moventi eziologici meno comuni, attraverso indagini cliniche, elettrofisiologiche, laboratoristiche e neuroradiologiche avanzate.

### **Indagini elettroencefalografiche (EEG)**

L'EEG, nelle sue diverse modalità di esecuzione e attivazione, è stato oggetto di valutazione entro linee guida redatte da parte di diversi Sistemi Sanitari nazionali e di Società Scientifiche nazionali e internazionali, in considerazione della sua necessità/utilità nei pazienti con epilessia, in momenti e condizioni diverse nel decorso di malattia.

Nella trattazione che segue saranno prese in considerazione le indicazioni e raccomandazioni contenute in:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline “Epilepsies: diagnosis and management”, 2012 (aggiornata all'aprile 2018), di seguito indicata come NICE 2018;
- Healthcare Improvement Scotland–Scottish Intercollegiate Guidelines: Guideline SIGN 143 “Diagnosis and management of epilepsy in adults” , 2015 (aggiornata al settembre 2018), di seguito indicata come SIGN 2018;
- International Federation of Clinical Neurophysiology guideline “Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults” (Tatum 2018), di seguito indicata come IFCN 2018;
- Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française (SNCLF) et Ligue Française contre l'Épilepsie (consensus) “French Guidelines on electroencephalogram” (André-Obadia 2014), di seguito indicata come SNCLF 2014;
- Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) “Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy”, (Beghi 2013), di seguito indicata come LICE 2013.

*La IFCN 2018 ha utilizzato una categorizzazione semplificata dei livelli di evidenza, sviluppata ad hoc per il rischio di bias (Livelli di evidenza: 1-4; livello più elevato di evidenza, 1-2).*

Gli accertamenti EEG sono parte integrante della diagnostica dopo una prima crisi epilettica, con un riconosciuto significato prognostico del rilievo di anomalie EEG epilettiformi (facilitato dalla tempestività

della registrazione dopo la crisi stessa) riguardo al rischio di ricorrenza dopo una prima crisi epilettica non provocata (vedi “Prima crisi epilettica” in questo documento).

L’acquisizione precoce di un tracciato EEG dopo l’eventuale ricorrenza nel tempo di manifestazioni neurologiche accessuali di dubbia natura potrebbe analogamente essere di ausilio alla conferma o alla rettifica della diagnosi. Tuttavia, un EEG di routine con normali reperti non esclude una diagnosi di epilessia. Se una diagnosi certa di epilessia dopo l’occorrenza di manifestazioni cliniche suggestive non è risultata possibile, sono da considerarsi l’opportunità di ulteriori indagini o l’accesso del paziente ad un Centro specializzato di terzo livello strutturalmente in grado di effettuarle (NICE 2018). Inoltre, specifici reperti EEG possono essere di ausilio nella classificazione di crisi e sindromi epilettiche, con influenza degli stessi sulle scelte terapeutiche e le considerazioni prognostiche (NICE 2018; SIGN 2018). In proposito la ILAE, attraverso la propria *Neurophysiology Task Force* (Koutroumanidis 2017), ha recentemente redatto un documento di indicazioni per l’utilizzo pratico dell’EEG, che delinea protocolli di base e avanzati per la diagnostica delle singole sindromi epilettiche riconosciute nella recente Classificazione (Scheffer 2017).

La diagnosi sindromica può richiedere indagini EEG più approfondite (EEG in sonno spontaneo o dopo privazione di sonno; EEG dinamico, o monitoraggio EEG del ciclo veglia-sonno con dispositivi portatili in caso di crisi durante sonno o comorbidità con disturbi del sonno; indagini di video-EEG-Poligrafia e video-EEG-polisonnografia di laboratorio, in regime ambulatoriale o di ricovero), che dovrebbero essere utilizzate in via preferenziale rispetto alla ripetizione di studi EEG di routine (NICE 2018).

La registrazione dell’EEG durante periodi di sonno mostra, tra le prove di attivazione, la più elevata probabilità di rilevare anomalie epilettiformi, sia in studi clinici di *livello 1-3* (IFCN 2018) che in studi di popolazione (Baldin 2017); è riconosciuto nella pratica clinica come la sensibilità della registrazione EEG di routine sia amplificata dalla registrazione EEG durante sonno e dopo privazione di sonno.

E’ discusso se l’attivazione delle anomalie EEG epilettiformi dopo privazione di sonno sia riconducibile alla registrazione di per sé di tratti EEG in sonno, o agli effetti diretti della privazione di sonno: studi di *livello 2* (IFNC 2018) indicano un effetto della privazione di sonno di per sé sull’attivazione di anomalie EEG epilettiformi, ma sono disponibili in letteratura studi non controllati che supportano un’efficacia diagnostica della registrazione EEG in sonno spontaneo pomeridiano (Tartara 1986).

Non sono disponibili indicazioni univoche sulla durata della privazione di sonno da utilizzare come preliminare alla registrazione (per un intero nictemero o parziale), né riguardo alla durata della registrazione EEG relativa (1-3 ore secondo SNCLF 2014).

Inoltre una serie di considerazioni ha portato ad un declino in letteratura dell’enfasi sull’utilità dell’EEG dopo privazione di sonno come procedura diagnostica (Glick 2002; Niedermeyer 2005; Mendez 2006):

- la procedura della privazione di sonno può risultare disagiata per il paziente e per i suoi *caregiver*;
- essa può risultare inefficace o impraticabile in presenza di alcune comorbidità (pazienti ansiosi, soggetti con disabilità intellettiva, pazienti anziani, comorbidità somatiche che controindicano la privazione di sonno);
- essa comporta un rischio di occorrenza di crisi epilettiche anche in soggetti senza epilessia, che può raggiungere il 5% nel caso di familiari di soggetti con epilessia (Degen 1991);
- essa appare inappropriata nel *follow-up* di pazienti con diagnosi certa di epilessia, in quanto può facilitare le crisi.

Il sospetto di quadri sindromici ad elevato rischio di crisi generalizzate tonico-cloniche (quali *in primis* le epilessie generalizzate idiopatiche) potrebbe consigliare la conduzione della procedura di privazione di sonno in un *setting* ospedaliero, il che contrasta con la prospettiva generalmente promossa dell’epilessia come condizione a gestione essenzialmente ambulatoriale.

L'utilizzo di EEG dinamico 24 ore o monitoraggio EEG del ciclo veglia-sonno con dispositivi portatili in regime ambulatoriale è raccomandato quando la diagnosi di epilessia o la classificazione di tipo di crisi o di sindrome epilettica risultano incerte dopo l'esecuzione di EEG di routine (IFCN 2018), in quanto:

- queste metodiche risultano meno costose (del 51-65%) rispetto al monitoraggio Video-EEG in pazienti ricoverati (Schomer 2006), oltre a consentire la valutazione EEG in ambiente "naturale" con possibile esposizione a fattori ambientali di facilitazione delle crisi;
- esse mostrano un'elevata concordanza con EEG di laboratorio nella definizione di anomalie epilettiformi EEG "intercritiche" (AEI);
- attraverso la registrazione EEG di almeno un nictemero esse consentono di rilevare AEI in una proporzione significativamente più elevata di pazienti rispetto a EEG di routine e superiore rispetto ad EEG dopo privazione di sonno secondo uno studio di *livello 1* (IFCN 2018; Liporace 1998);
- esse comportano un ulteriore guadagno in termini di documentazione EEG di eventi critici epilettici e non epilettici, utile alla diagnosi e alla diagnosi differenziale (Liporace 1998).

La registrazione EEG domiciliare con dispositivi portatili può essere integrata con la documentazione video di eventuali eventi critici tramite dispositivi di uso comune.

La possibilità di una registrazione video-EEG-poligrafica dovrebbe essere disponibile per lo studio e la diagnosi di manifestazioni accessuali epilettiche e non epilettiche (SIGN 2018: *Forza raccomandazione B*).

Modalità di registrazione Video-EEG-poligrafica *short-term* in regime ambulatoriale (con eventuale documentazione associata di periodi di sonno spontaneo o dopo privazione: Video-EEG-Polisonnografia) godono di favore crescente (IFCN 2018) come metodica meno costosa e impegnativa rispetto a Video-EEG poligrafia *long-term* in pazienti ricoverati (che rimane comunque imperativa nello studio video-EEG prechirurgico di pazienti con epilessia farmaco-resistente, con possibilità di riduzione della posologia dei farmaci antiepilettici per facilitare l'occorrenza di crisi). Studi di *livello 2* (IFCN 2018: Bubrick 2014; Burkholder 2016) ne hanno evidenziato l'utilità in termini di documentazione di AEI e di eventi critici rispetto ad EEG standard, e studi di *livello 3-4* (Tinuper 2004; Tallaway 2010) attribuiscono a questa metodica la possibilità di differenziare crisi epilettiche da altre manifestazioni accessuali in oltre il 50% dei pazienti.

La durata della registrazione è determinata in almeno un'ora secondo SNCLF 2014.

L'utilizzo di una poligrafia mirata e l'interazione con il paziente nel corso della prova consentono l'utilizzo di metodiche specificamente definite per il singolo paziente nella procedura clinico-diagnostica (verifica di eventuale corrispettivo comportamentale di scariche EEG epilettiformi, documentazione poligrafica di fenomeni motori e neurovegetativi, diagnosi differenziale del miocloni, studio di fenomeni riflessi epilettici e non epilettici, diagnosi differenziale di crisi epilettiche/CNEP con eventuale utilizzo di manovre di induzione).

Nel sospetto di CNEP, indagini EEG di crescente complessità (EEG di routine, EEG dopo privazione di sonno, EEG dinamico con documentazione di eventi critici, Video-EEG-Poligrafia) sono indicate nella determinazione diagnostica secondo diversi livelli di certezza (da possibile a documentata) (LaFrance 2013, *ILAE Nonepileptic Seizures Task Force*). In tale ambito l'utilizzo di tecniche di suggestione nel corso della registrazione può accrescere la probabilità di registrare episodi critici per consolidare e documentare la diagnosi.

L'utilità del controllo periodico dell'EEG (nelle sue diverse declinazioni metodologiche sopra descritte) nel decorso e nella determinazione dell'efficacia del trattamento antiepilettico non è definita in modo univoco, anche se alcuni indizi nella pratica clinica ne suggeriscono un utilizzo e una scelta che possono essere condizionati dal tipo di sindrome epilettica e dalla sua evoluzione nel tempo.

La mancanza di risposta ai farmaci antiepilettici teoricamente appropriati dovrebbe indurre una revisione della diagnosi di epilessia (NICE 2018: *Forza raccomandazione C*) che può condurre ad una rettifica della diagnosi iniziale o alla definizione di una condizione di farmaco-resistenza (preludio all'ipotesi di trattamento

neurochirurgico). Questa revisione può avvalersi di nuove indagini EEG scelte individualmente per il singolo paziente tra le diverse metodiche di registrazione sopra riportate.

L'EEG è stata utilizzato nella valutazione della prognosi della sospensione del trattamento antiepilettico dopo un adeguato periodo di tempo libero da crisi.

Un paziente che, al momento in cui si discute della sospensione del trattamento, presenti un EEG anormale (sia in termini di AEI che di altre anomalie) dovrebbe essere informato di un rischio accresciuto di ricorrenza delle crisi con la sospensione dei farmaci (LICE 2013: *Forza raccomandazione B*).

Studi non controllati hanno indicato in un peggioramento dell'EEG nel corso della sospensione un elemento prognostico sfavorevole sia nelle epilessie generalizzate idiopatiche (Galimberti 1993) che nelle epilessie focali (Tinuper 1996).

### **Indagini neuroradiologiche**

Negli ultimi anni è stato affrontato dalla comunità epilettologica anche il problema dei protocolli che devono essere utilizzati per gli esami strumentali di *imaging* nelle epilessie (Cendes 2016). La maggior parte delle raccomandazioni riguardano la RM. Gli articoli riportati di seguito supportano l'uso di sequenze multiplanari e multicontrasto per distinguere le lesioni dall'effetto di volume parziale. Inoltre si raccomanda l'esecuzione di sequenze con un'angolazione perpendicolare all'asse maggiore dell'ippocampo nelle patologie del lobo temporale, come la sclerosi ippocampale. Per migliorare la definizione delle aree lesionali di piccolo volume, si consiglia l'esecuzione di sezioni con gap minimo o uguale a 0.

Nello studio pre-chirurgico la RM viene condotta sulla base di un'ipotesi sulla presunta Zona Epilettogena, formulata in collaborazione da epilettologo e neuroradiologo e fondata sui dati elettro-clinici (Gaillard 2011; Bernasconi 2011; Bluemcke 2016). Una prima RM diagnostica potrà essere completata con un esame che fornisca ulteriori informazioni sulla localizzazione di aree corticali altamente funzionali (RM funzionale, DTI, sequenze in 3D), sull'anatomia e sulla posizione delle eventuali lesioni anatomiche (Focke 1990; Huppertz 2011; Mellerio 2014). I protocolli RM per la valutazione pre-chirurgica sono di lunga durata (anche oltre un'ora). Nei bambini più piccoli e negli adulti non collaboranti si dovrà eseguire l'esame in sedazione e specifiche raccomandazioni sono state elaborate per la popolazione pediatrica (Gaillard 2009; Whilmhurst 2015; Khan 2018). La PET con  $^{18}\text{F}$ FDG è particolarmente utile nei pazienti con RM negativa, che possono presentare un ipometabolismo nel lobo contenente la Zona Epilettogena. Nei pazienti con presunta epilessia del lobo temporale di difficile lateralizzazione, l'ipometabolismo omolaterale al lato da cui si presume originino le crisi è associato ad un *outcome* migliore (LoPinto-Khoury 2012). Nei pazienti con epilessia neocorticale ed RM negativa la coregistrazione PET  $^{18}\text{F}$ FDG con RM è utile per identificare focolai occulti di displasia corticale (Chassoux 2010), riducendo il numero di pazienti che necessitano di registrazione EEG intracranica (van't Klooster 2014).

### **Dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici**

La determinazione del livello plasmatico dei farmaci antiepilettici (Patsalos 2008, *ILAE Commission on Therapeutic Strategies*), comunque indicata nelle fasi iniziali del decorso anche allo scopo di definire un "livello plasmatico individuale di riferimento", è indicata a vari livelli nel *follow-up* del paziente con epilessia:

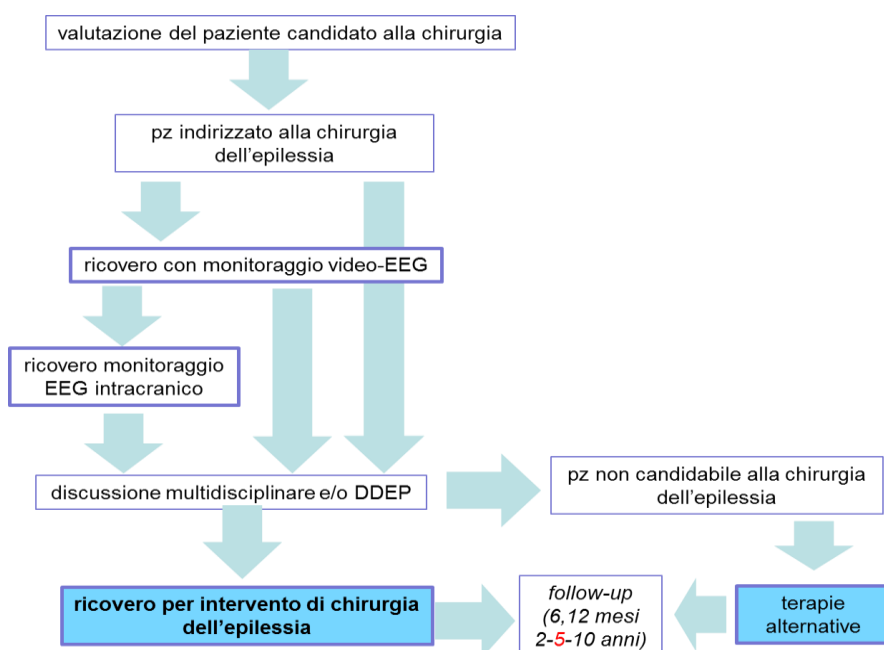
- per aiutare il clinico nella determinazione degli effetti di incrementi posologici dei farmaci antiepilettici (in particolare di quelli, come la fenitoina, con farmacocinetica non lineare);
- quando vi siano incertezze nella diagnosi differenziale di segni/sintomi di tossicità potenzialmente correlata alla concentrazione plasmatica dei farmaci (come può accadere nei bambini o in presenza di disabilità intellettiva);
- nella persistenza di crisi a fronte di una posologia dei farmaci teoricamente adeguata;

- quando siano attese modificazioni della farmacocinetica dei farmaci antiepilettici (con conseguenti necessità posologiche peculiari) in ragione di età del paziente, gravidanza, comorbidità e comediazioni potenzialmente influenti;
- per valutare gli effetti di un'eventuale conversione del trattamento farmacologico a formulazioni diverse, incluso l'utilizzo di farmaci equivalenti;
- quando si osservi un cambiamento inatteso della risposta ai farmaci antiepilettici;
- nel sospetto di una inadeguata aderenza al trattamento farmacologico.

### Paziente candidato alla Chirurgia dell'Epilessia (Figura 6.3)

Il rilievo di una condizione di farmacoresistenza secondo i criteri *ILAE* (Kwan 2010) suggerisce l'opportunità di valutare l'ipotesi di un trattamento chirurgico dell'epilessia, la cui possibilità andrebbe esaminata sempre nelle epilessie focali farmacoresistenti e, in caso di eziologia lesionale, anche nelle forme farmacosensibili.

In accordo con il Decreto n. 1865 del 15.03.2016 della Regione Lombardia ("Percorso Diagnostico-Terapeutico per la valutazione dei pazienti affetti da epilessie focali farmacoresistenti da eleggere alla terapia chirurgica"), i pazienti farmacoresistenti candidati alla terapia chirurgica devono essere valutati in un Centro Epilessia di III livello idoneo alla valutazione pre-chirurgica, che garantisca la possibilità di eseguire monitoraggi video-EEG prolungati, RM dell'encefalo con tecniche di indagine morfologica e funzionale specifiche, indagini funzionali di Medicina Nucleare (quali la PET), valutazioni neuropsicologiche ed eventualmente registrazioni EEG invasive, atte ad una adeguata identificazione della zona epilettogena.



**Figura 6.3** Processo diagnostico-terapeutico del paziente candidato alla chirurgia dell'epilessia

Qualora il trattamento chirurgico mirato risulti non proponibile e la terapia farmacologica inefficace, deve essere considerata la possibilità di terapie palliative mediche o chirurgiche.

Il paziente con epilessia farmacoresistente escluso da queste possibilità dopo adeguata valutazione, deve essere indirizzato a Centri per l'Epilessia ad indirizzo medico con competenze idonee a minimizzare gli effetti avversi del trattamento antiepilettico e a fronteggiare le esigenze mediche e psicosociali associate alla specifica condizione.

### Paziente in età di transizione (Figure 6.4 e 6.5)

L'assistenza al paziente con epilessia ad esordio in età infantile-adolescenziale che al compimento della maggiore età ( $\geq 18$  anni) presenta ancora necessità e problematiche specifiche viene formalmente trasferita ai servizi sanitari propri dell'età adulta. Se questi sono da ritenersi in generale più appropriati a fronteggiare le richieste relative ad alcune necessità sociali riguardanti i diritti dei pazienti con epilessia (ad esempio in ambito di idoneità al lavoro, all'attività sportiva, alla guida di veicoli a motore, etc), essi appaiono però meno organizzati in termini di rete territoriale rispetto ai servizi dedicati alla Neuropsichiatria dell'Età evolutiva.

L'eterogeneità delle situazioni cliniche attinenti necessita di indirizzi differenziati di assistenza, condizionati dalle diverse possibili condizioni di comorbidità, necessità sottolineata anche dalla recente revisione ILAE (Sheffer 2017) della Classificazione delle epilessie, che ricorda l'importanza di una specifica attenzione alle condizioni cliniche che frequentemente si presentano in comorbidità con i diversi quadri clinici di epilessia.

Il concetto, riportato in letteratura (Nabbout 2014), di "transizione" (come processo di preparazione del paziente adolescente alle necessità assistenziali proprie dell'età adulta) raffigura una procedura più complessa ma più appropriata rispetto ad un più elementare processo di "trasferimento" (inteso come consegna formale dei processi di cura dall'ambito pediatrico ai servizi per l'età adulta), ed implica una attenzione peculiare a queste problematiche.

Si è pertanto ritenuto opportuno distinguere in quest'ambito le necessità assistenziali di:

- pazienti in età di transizione con normale assetto psicomotorio;
- pazienti in età di transizione con disabilità intellettiva/ deficit.

In tale prospettiva, il paziente con crisi epilettiche in completo controllo che non presenti problematiche di comorbidità specifica può ottenere un adeguato *follow-up* clinico e strumentale anche presso un ANG.

Pure in presenza di completo controllo delle crisi, alcuni elementi di comorbidità legati all'epilessia possono influire sulla qualità di vita e comportare difficoltà nella costituzione di una identità adulta accompagnata dall'acquisizione dell'indipendenza dalla famiglia di origine e dallo sviluppo di iniziativa e progettualità appropriate all'età.

Alcuni di questi aspetti (quali ad esempio la possibile presenza di un *overload* farmacologico) dovrebbero essere oggetto di rivalutazione entro un AE, in vista di una eventuale rivalutazione diagnostica più approfondita e mirata all'ottimizzazione del trattamento.

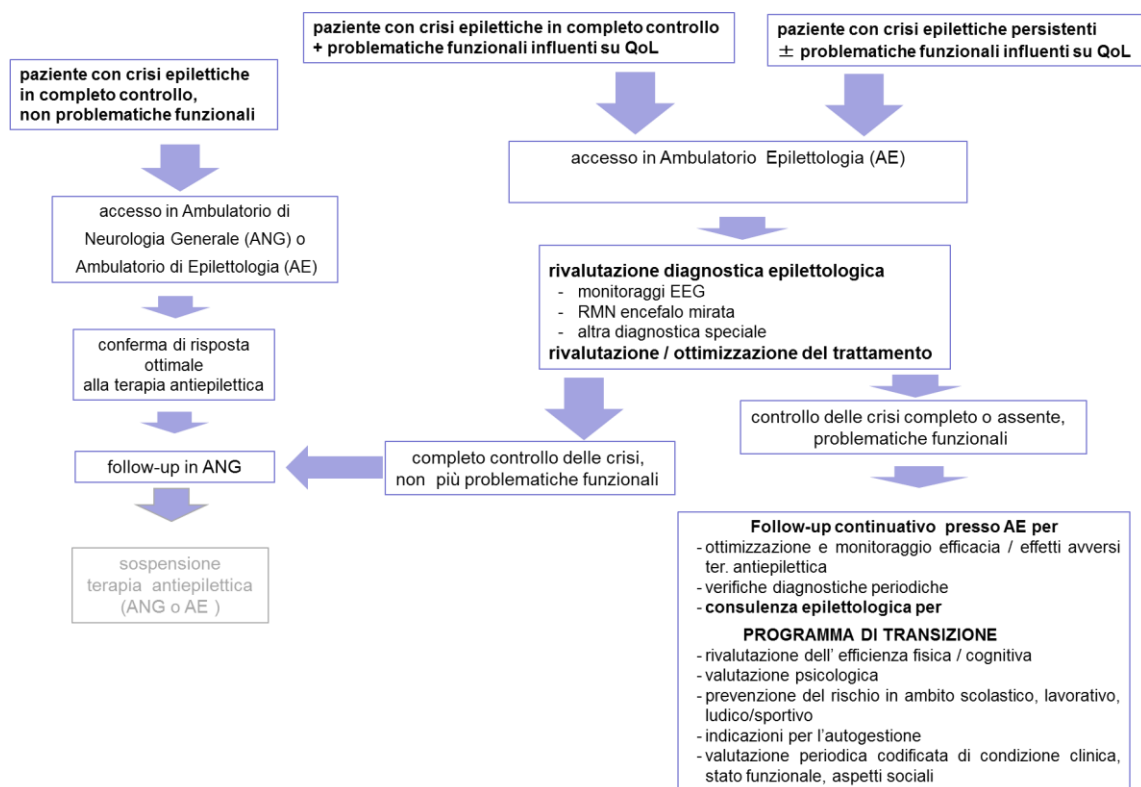
In presenza di problematiche individuali e/o famigliari più complesse, ed in presenza o meno di controllo completo delle crisi, va considerata l'opportunità di proseguire il *follow-up* presso servizi specializzati per l'epilessia. Appare in quest'ambito auspicabile l'adesione del paziente, in tempi adeguati, ad un "Programma di Transizione" (Carrizosa 2014). L'istituzione di programmi di transizione è stata promossa in anni recenti in diversi contesti geo-politici (Carrizosa 2014) anche nazionali: appare fondamentale in proposito la disponibilità entro gli AE di figure specifiche di "Epilepsy Nurse" (identificabili con la figura di Assistente Sanitario o altre figure socio-assistenziali, già a suo tempo previste entro i Centri per l'Epilessia riconosciuti dalla Regione Lombardia) dedicate all'infanzia e/o all'età adulta. I programmi di transizione prevedono comunemente attività a carattere psicologico, informativo, educativo.

Nel caso di pazienti in età di transizione con disabilità intellettiva / deficit neurologici (Figura 6.5), la presenza di problematiche funzionali è frequente e frequentemente associata a persistenza di crisi epilettiche farmacoresistenti.

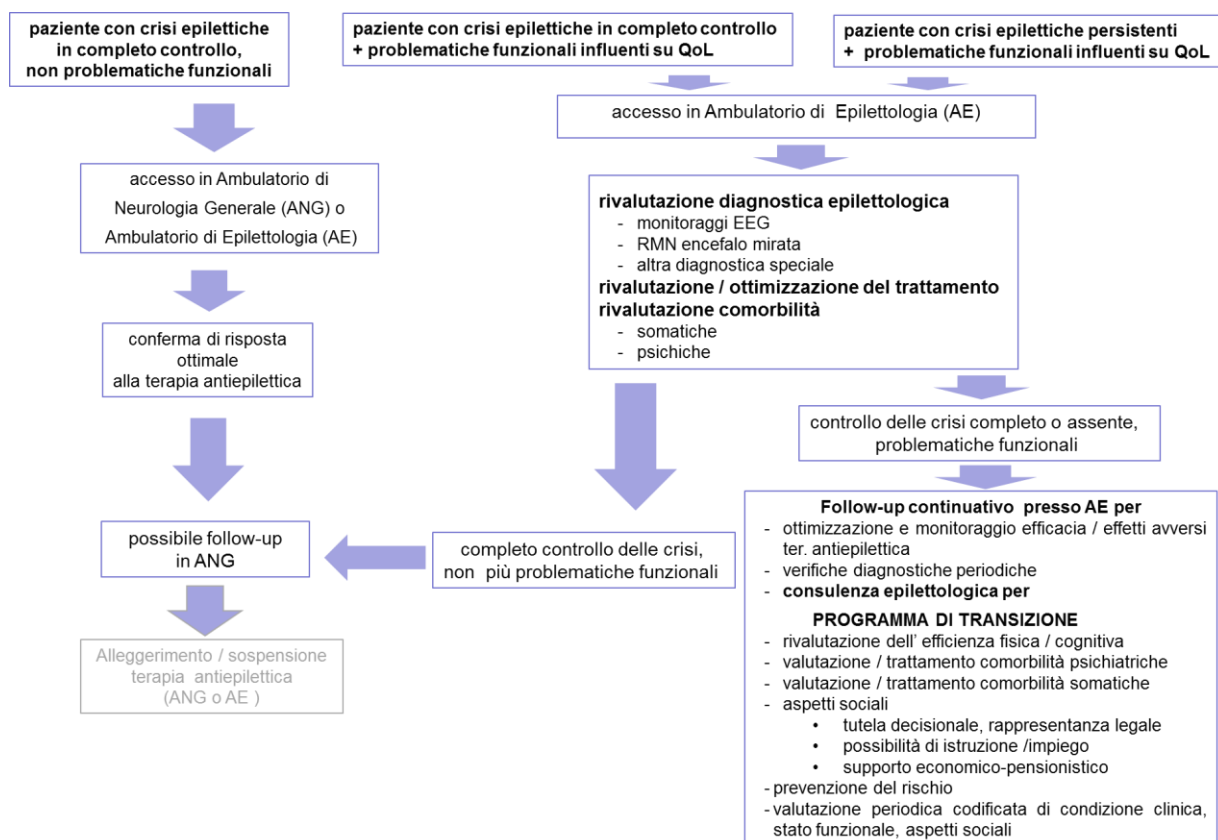
E' noto che alcune "encefalopatie epilettiche" (come la Sindrome di Lennox-Gastaut e la Sindrome di Dravet) presentano in età adulta alcune modificazioni del quadro clinico concernenti la tipologia, la frequenza e la



ciclicità delle crisi, oltre a complicanze neurologiche e psico-comportamentali talora caratteristiche secondo il quadro sindromico.



**Figura 6.4** Percorso diagnostico-terapeutico del paziente in età di transizione con epilessia e normale assetto psicomotorio. ANG: Ambulatorio Generale di Neurologia; AE: Ambulatorio di Epilettologia.



**Figura 6.5 Percorso diagnostico-terapeutico del paziente in età di transizione con epilessia associata a disabilità intellettiva/deficit neurologici.**

In questi casi l'adesione ad un programma di transizione e il proseguimento del follow-up entro un Centro Specializzato appaiono particolarmente auspicabili, in ragione dell'attesa dimestichezza del personale coinvolto in tali percorsi con alcune necessità specifiche (aspetti medici epilettologici e sistemici, indicazione di supporti per mobilità e nutrizione; aspetti sociali comprendenti anche il *counselling* alla tutela decisionale, alla rappresentanza legale, alle possibilità di impiego e attività, al supporto finanziario pensionistico) che i Centri specializzati sono maggiormente avvezzi ad affrontare, direttamente o tramite stabili rapporti di consulenza.

**Paziente anziano (Figura 6.6)**

L'età senile è contraddistinta da incidenza e prevalenza particolarmente elevate di crisi epilettiche ed epilessia (Hauser 1991; Hauser 1993). Queste condizioni cliniche sono risultate particolarmente frequenti tra i soggetti ospiti di residenze sanitarie assistenziali (RSA, *nursing home*), secondo i dati di *survey* condotte in diversi contesti geo-politici e ancora di recente confermati in Italia da uno studio nella provincia lombarda di Pavia (Galimberti 2016).

In questa specifica sottopopolazione, tanto nel caso di epilessie ad esordio senile che in pazienti anziani con diagnosi pregressa di epilessia (**Figura 6.6**), alcuni equivoci diagnostici possono originare:

- nelle epilessie esordite in età giovanile-adulta, dalla persistenza in età senile di crisi più comunemente di minor durata, con fenomenologia comportamentale più esigua e ridotta propensione ad evoluzione in crisi "maggiori" (Tinuper 1996; Kellinghaus 2004);
- dalla maggiore probabilità di occorrenza nei soggetti anziani di manifestazioni accessuali che possono mimare crisi epilettiche e di alcune caratteristiche semeiologiche delle crisi che possono indirizzare erroneamente la diagnosi verso manifestazioni di altra natura (De Reuck 2009; Werhahn 2010) in persone maggiormente prone sul piano epidemiologico a malattie cerebrovascolari, cardiocircolatorie, neurodegenerative che comportano nel loro decorso la possibilità di manifestazioni accessuali;
- dalla possibile riemergenza (in presenza di anamnesi remota di epilessia generalizzata idiopatica) o dalla comparsa *ex novo* in età senile di condizioni confusionali prolungate e intermittenti riconducibili con più attente procedure diagnostiche a SE Non-convulsivo Generalizzato di Assenza (Trinka 2015).

Va ricordato a tale proposito che una quota considerevole di epilessie focali di nuova insorgenza nell'anziano (tuttora stimabile attorno al 30% dei casi, pur con l'utilizzo di tecniche avanzate di neuroimmagini) rimangono da causa sconosciuta (Ruggles 2001; Stephen 2006).

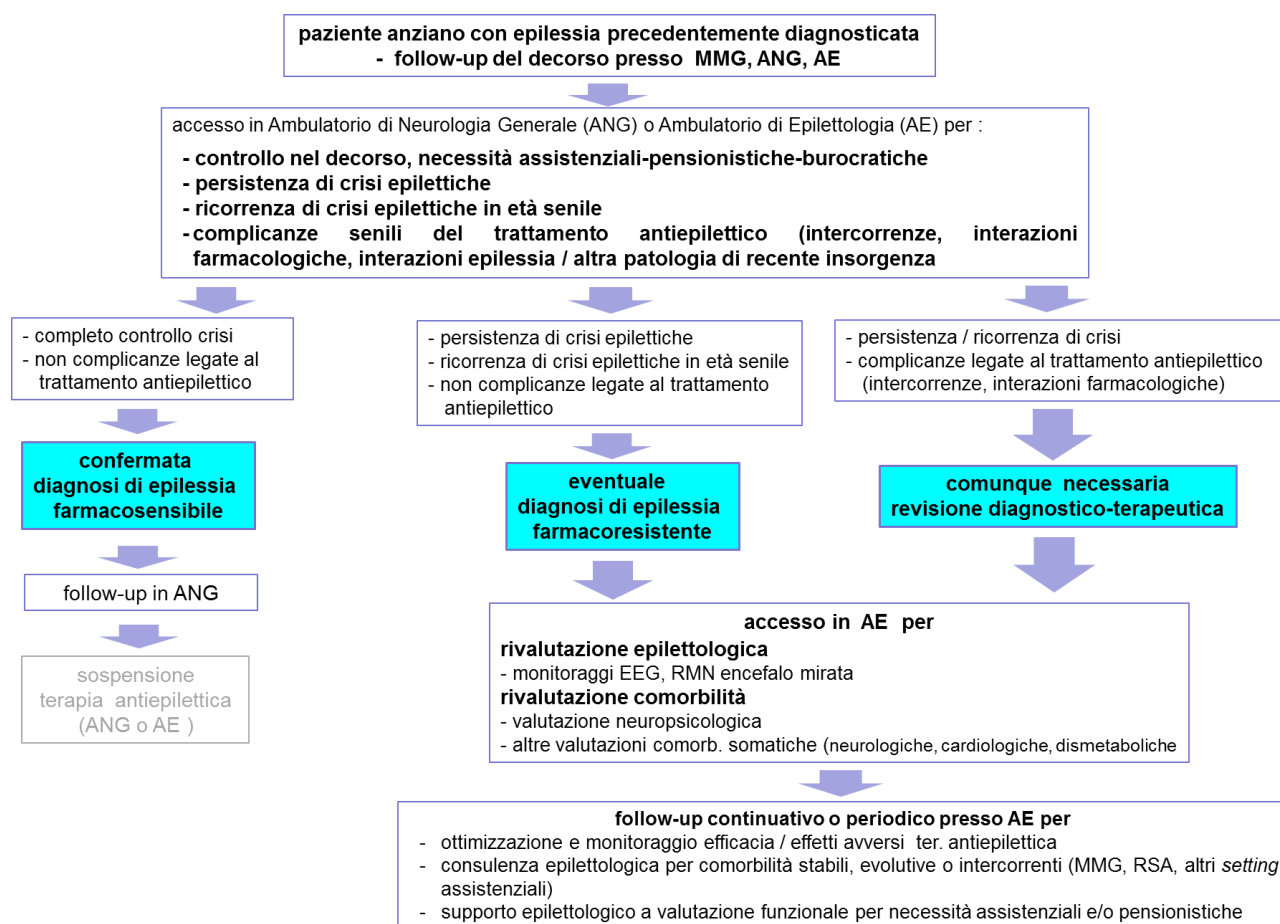
E' stato inoltre evidenziato come i soggetti anziani con epilessia focale di nuova diagnosi (quadro sindromico di più comune riscontro nella specifica sottopopolazione, e in questa caratterizzato nella maggioranza dei casi da crisi con alterazione transitoria del contatto con l'ambiente) presentino all'EEG di routine AEI (di possibile supporto alla diagnosi di crisi epilettiche) in misura ridotta rispetto agli adulti di più giovane età (Ajmone-Marsan 1970; Drury 1998; Arbasino 2015). Monitoraggi EEG prolungati con registrazione di periodi di sonno spontaneo e, particolarmente, di sonno profondo NREM (agevolmente documentabili con apparecchiature portatili per il monitoraggio EEG ambulatoriale) mostrano elevata probabilità di documentare nei soggetti anziani con epilessia focale, anche in assenza di lesioni eziologiche documentabili alle indagini neuroradiologiche, AEI di utile supporto ad una solida diagnosi di crisi epilettiche (Arbasino 2015).

La somministrazione di farmaci antiepilettici nel paziente anziano richiede riflessioni peculiari concernenti la presenza frequente di comorbidità e comedicazioni; questo in considerazione del potenziale elevato di interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche di alcuni farmaci antiepilettici di uso comune, con il rischio conseguente di complicanze iatrogene.

L'occorrenza di crisi, l'utilizzo di farmaci antiepilettici e la presenza di alcune comorbidità sono risultati associati ad una più precoce istituzionalizzazione dei soggetti anziani (Galimberti 2016). Una *survey* recentemente condotta entro una serie di RSA lombarde fornisce indizi di un trattamento delle crisi epilettiche negli anziani residenti da ritenersi subottimale (Galimberti 2016) sulla base di raccomandazioni d'uso e di studi comparativi randomizzati-controllati di efficacia e tollerabilità dei farmaci antiepilettici nella specifica sottopopolazione (Rowan 2005; Saetre 2007; American Geriatric Society 2012; Werhahn 2015).

Pur nell'indisponibilità di dettagliate stime dei relativi costi/benefici, le considerazioni sopra riportate suggeriscono l'opportunità che i soggetti anziani con epilessia di pregressa o nuova insorgenza, salvo che nel caso di inequivoca definizione diagnostica e favorevole risposta alla terapia antiepilettica:

- non siano oggetto di ottiche ingannevoli di risparmio di spesa diagnostica, che rischiano di tradursi in forte aggravio globale della spesa sanitaria a medio e lungo termine;
- abbiano facile accesso, a tutti i livelli del decorso, ad AE forniti di adeguata dotazione strumentale e specifiche competenze cliniche, neurofisiologiche, farmacologiche.



**Figura 6.6 Percorso diagnostico-terapeutico del paziente anziano con epilessia.**

## Bibliografia

- Ajmone-Marsan C, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970; 11: 361-381
- American Geriatrics Society. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*; 60 (4): 616–631
- André-Obadia N, Sauleauc P, Cheliout-Heraute F, Convers F, Debs R, Eisermann M, Gavaret M, Isnard J, Jung J, KaminskaA, Kubis N, Lemesle M, Maillard L, Mazzola L, Michel V, Montavont A, N’Guyen S, Navarro V, Parain D, Perin B, Rosenberg SD, Sediri H, Soufflet C, Szurhaj W, Taussig D, Touzery-de Villepin A, Vercueil L, Lamblin MD. French Guidelines on electroencephalogram. *Clinical Neurophysiology* 2014; 44: 515-612
- Arbasino C, Calorio F, d’Orsi G, Marchioni E, Tartara E, Marchese D, Rustioni V, Moglia A, Galimberti CA. Interictal spiking in adult newly-diagnosed focal epilepsy of unknown cause: the effect of age. *Clinical Neurophysiology* 2015; 126: 1498-1504
- Baldin E, Hauser WA, Buchhalter J, Hesdorffer DC, Ottman R. Utility of EEG Activation Procedures in Epilepsy: A Population-Based Study. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2017; 34 (6): 212-219
- Beghi E, Giussani G, Grosso G, Iudice A, La Neve A, Pisani F, Specchio LM, Verrotti A, Capovilla G, Michelucci R, Zaccara G. Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl. 7): 2-12
- Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Schrader D. Advances in MRI for “cryptogenic” epilepsies. *Nat Rev Neurol* 2011;7:99–108
- Bluemcke I, Aronica E, Miyata H, Sarnat HB, Thom M, Roessler K, Rydenhag B, Jehi L, Krsek P, Wiebe S, Spreafico R. International recommendation for a comprehensive neuropathologic workup of epilepsy surgery brain tissue: A consensus Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2016; 57: 348-58
- Bubrick EJ, Yazdani S, Pavlova MK. Beyond standard polysomnography: advantages and indications for use of use of extended 10-20 EEG montage during laboratory sleep study evaluations. *Seizure* 2014; 23: 699-702
- Burkholder DB, Britton JW, Rajasekaran V, Fabris RR, Cherian PJ, Kelly-Williams KM, So EL, Nickels KC, Wong-Kisiel LC, Lagerlund TD, Cascino GD, Worrell GA, Wirrel EC. Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal epileptiform discharges. *Neurology* 2016; 86: 1524-1530
- Carrizosa J, An I, Appleton R, Camfield P, Von Moers A. Models for transition clinics. *Epilepsia* 2014; 55 (Suppl.3): 46-51
- Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016; 136: 985-1014
- Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, Turak B, Mellerio C, Meder JF, Roux FX, Daumas-Duport C, Merlet P, Dulac O, Chiron C. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology* 2010; 14; 75(24): 2168-75
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly-diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs. A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018; 75 (3): 279-286
- Degen R, Degen HE, Hans K. A contribution to genetics of febrile seizures: waking and sleep EEG in siblings. *Epilpesia* 1991; 32: 515-522
- De Reuck J, Van Maele G. Transient ischemic attacks and inhibitory seizures in elderly patients. *Eur Neurol* 2009; 62: 344-348
- Drury I, BeydounA. Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 369-377
- Focke NK, Bonelli SB, Yogarajah M, Scott C, Symms MR, Duncan JS. Automated normalized FLAIR imaging in MRI-negative patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia* 1990 50:1484-90
- Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH; Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study

- guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia*. 2011 52:1750-6
- Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50:2147–53
- Galimberti CA, Manni R, Parietti L, Marchioni E, Tartara A. Drug withdrawal in patients with epilepsy: prognostic value of the EEG. *Seizure* 1993; 2: 213-220
- Galimberti CA, Tartara E, Dispenza S, Marchese D, Bonizzoni E, Perucca E. Antiepileptic drug use and epileptic seizures in nursing home residents in the Province of Pavia, Italy: A reappraisal 12 years after a first survey. *Epilepsy Research* 2016; 119: 41-48
- Glick TH. The Sleep-Deprived Electroencephalogram. *Arch Neurol*. 2002; 59: 1235-1239
- Hauser WA, Annegers JF, Curland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-445
- Hauser WA, Annegers JF, Curland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1991; 32: 429-445
- Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, Janz D. Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann Neurol* 2014; 75 (2): 298-302
- Huppertz HJ, Wagner J, Weber B, House P, Urbach H. Automated quantitative FLAIR analysis in hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*; 97: 146-56
- Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 9: 10-14
- Khan UG, Schmidt MH. A Survey of Magnetic Resonance Imaging Protocols for the Investigation of Epilepsy in Canadian Academic Referral Centres. *Can Assoc Radiol J*. 2018; 69: 277-281
- Kellinghaus C, Loddenkemper T, Dinner DS, Lachwani D, Lüders HO. Seizure semiology in the elderly. *Epilepsia* 2004; 45 (3): 263-267
- Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord* 2017; 19 (3): 233-298
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med* 2000; 342: 314-319
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser AW, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51 (6): 1069-1077
- Liporace J, Tatum WO, Morris GL, French J. Clinical utility of sleep-deprived versus computer-assisted ambulatory 16-channel EEG in epilepsy patients: a multi-center study. *Epilepsy Res* 1998; 32: 357-362
- LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, Nei M, Evans J, Sharan A, Mintzer S. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012 53(2): 342-8
- Mellerio C, Labeyrie MA, Chassoux F, Roca P, Alami O, Plat M, Naggara O, Devaux B, Meder JF, Oppenheim C. 3T MRI improves the detection of transmantle sign in type 2 focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2014; 55: 117-22
- Mendez OE, Brenner RP. Increasing the Yield of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006; 23 (4): 282-293
- Mohanraj R, Brodie MJ. Outcomes of newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy syndromes in a non-pediatric setting. *Acta Neurol. Scand*. 2007; 115(3): 204-208
- Nabbout R, Camfield P. Bringing the transition of epilepsy care from children to adults out of the shadows. *Epilepsia* 2014; 55 (Suppl.3): 52-53
- Niedermeyer E. Sleep and EEG. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005; 193-207

- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for the therapeutic monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49 (/): 1239-1276
- Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy. How should it be defined? *CNS Drugs* 1998; 10(3): 171-179
- Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, Spitz M, Frederick T, Towne A, Carter GS, Marks W, Felicetta J, Tomyanovich ML; VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64(11): 1868-73
- Ruggles KH, Haessly SM, Berg RL. Prospective study of seizures in the elderly in the Marshfield epidemiologic Study Area (MESA). *Epilepsia* 2001; 42: 1594–9
- Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L (on behalf of the LAM 40089 Study Group). An International Multicenter Randomized Double-Blind Controlled Trial of Lamotrigine and Sustained-Release Carbamazepine in the Treatment of Newly Diagnosed Epilepsy in the Elderly. *Epilepsia* 48(7):1292–1302, 2007
- Schomer DL. Ambulatory EEG telemetry: how good is it? *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 294-305
- Sheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DL, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zang Y, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58 (4): 512-521
- Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology* 2013; 81(24): 2128-2133
- Stephen LJ, Kelly K, Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy. Behav* 2006; 8: 434-437
- Szaflarski JP, Lindsell CJ, Zakaria T, Banks C, Privitera MD. Seizure control in patients with idiopathic generalized epilepsies: EEG determinants of medication response. *Epilepsy Behav* 2010; 17 (4): 525-530
- Tallaway HN, Fukuyama H, Kader AA, Kamel NF, Badry R. Role of short-term outpatient video electroencephalography in diagnosis of paroxysmal disorders. *Epilepsy Res* 2010; 88: 179-182
- Tartara A, Manni R. Diagnostic value of spontaneous afternoon sleep in epilepsy: polysomnographic study of 96 epileptic patients. *Eur Neurol* 1986; 25 (1): 26-31
- Tatum WO, Rubboli G, Kaplan PW, Mirsafari SM, Radhakrishnan K, Gloss D, Caboclo LO, Drislane FW, Koutroumanidis M, Schomer DL, Kasteleijn-Nolst Trenite D, Cook M, Beniczky S. (for the International Federation of Clinical Neurophysiology). Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clinical Neurophysiology* 2018; 129: 1056-1082
- Tinuper P, Avoni P, Riva R, Provini F, Lugaresi E, Baruzzi A. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology* 1996; 47: 76-78
- Tinuper P, Provini F, Marini C, Cerullo A, Plazzi G, Avoni P, Baruzzi A. Partial epilepsy of long duration: changing semiology with age. *Epilepsia* 1996; 37 (2): 162-164
- Tinuper P, Grassi C, Bisulli F, Provini F, Plazzi G, Zoni E, Lugaresi E. Split-screen synchronized display. A useful technique for studying paroxysmal phenomena. *Epileptic Disord* 2004; 6: 27-30
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515-23
- van't Klooster MA, Huiskamp G, Zijlmans M, Debets RM, Comans EF, Bouvard S, Ryvlin P, Leijten FS. Can we increase the yield of FDG-PET in the preoperative work-up for epilepsy surgery? *Epilepsy Res.* 2014 Aug;108(6):1095-105.
- Werhahn KJ. Weakness and focal sensory deficits in the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 138-139

- Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, Unterberger I, Baum P, Deckert-Schmitz M, Kniess T, Schmitz B, Bernedo V, Ruckes C, Ehrlich A, Krämer G. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56(3): 450-9
- Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D, Holtkamp M. Long-term outcome in adolescent-onset generalized epilepsies. *Epilepsia* 2017; 58 (7): 1244-1250
- Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, van Bogaetr P, Carrizosa J Elia M, Craiu D, Nordli D, Hirtz D, Wong V, Glauser T, Mizrahi EM, Cross JH. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015 56: 1185–97
-

## **7. STATO EPILETTICO NELL'ADULTO**

### ***Definizione e Classificazione***

La recente classificazione ILAE riporta una definizione concettuale di Stato Epilettico (SE):

**“SE è una condizione determinata dall'inefficacia dei meccanismi responsabili dell'interruzione delle crisi o dall'avvio di meccanismi che provocano crisi di abnorme durata. In relazione al tipo e alla durata delle crisi, è una condizione che può avere conseguenze a lungo termine come morte neuronale, danno neuronale ed alterazione di reti neuronali.”**

Lo SE può essere ragionevolmente diagnosticato in due diverse condizioni:

3. Manifestazioni epilettiche continue che abbiano una durata superiore a 20-30 minuti o due o più crisi in 30 minuti senza completo recupero neurologico intercritico.
4. Nel caso di manifestazioni convulsive generalizzate continue si ritiene che la diagnosi di SE possa essere fatta anche solo dopo 5-10 minuti senza posticipare inutilmente l'inizio del trattamento.

Lo SE è un'emergenza neurologica che richiede un intervento immediato volto alla stabilizzazione delle funzioni vitali e alla soppressione della crisi. Il primo passaggio dell'intervento clinico consiste in una serie di misure generali volte a controllare la pervietà delle vie aeree, assicurare una ventilazione efficace e mantenere una perfusione adeguata.

Pazienti con manifestazioni epilettiche rappresentano uno dei principali motivi di accesso in Pronto Soccorso (Hansen 2011). Tale evento può essere la prima manifestazione epilettica o una crisi epilettica in un paziente con una storia di epilessia. Per la gestione della prima, singola crisi epilettica si rimanda al capitolo apposito. Nei pazienti con storia di epilessia non farmaco-resistente la causa più probabile di crisi è la presenza di livelli sub-terapeutici dei farmaci antiepilettici che possono essere correlati a:

- Non compliance
- Squilibrio sistemico che possa interferire con l'assorbimento, la distribuzione e il metabolismo dei farmaci (ad es. infezione)

GLI STATI EPILETTICI DEVONO ESSERE CLASSIFICATI IN BASE A 4 PARAMETRI

- SEMIOLOGIA DELLE MANIFESTAZIONI
- EZIOLOGIA
- CARATTERISTICHE EEG
- ETA'

**Figura 7.1 Classificazione degli Stati Epilettici /Trinka 2015)**

**Sulla base della semeiologia critica, gli stati epilettici sono stati classificati:**

1. Con preminenti sintomi motori (convulsivi generalizzati, mioclonici, tonici focali, ipercinetici);
2. Senza preminenti sintomi motori (non convulsivi in pazienti in coma, non convulsivi in pazienti non comatosi).

**Sulla base dell'eziologia, gli stati epilettici sono stati suddivisi in:**

1. Sintomatici remoti;
2. Sintomatici progressivi;
3. Nel contesto di sindromi epilettiche definite;
4. Non classificati

**Sulla base delle anomalie dell'EEG, gli SE sono stati classificati con riferimento a:**

1. Tipo di pattern elettrografico;



2. Morfologia delle onde;
3. Andamento temporale;
4. Risposta agli stimoli;
5. Modificazioni indotte dai farmaci.

### Trattamento dello stato epilettico

Le modalità di trattamento dello SE ed i farmaci usati vanno distinti sulla base delle manifestazioni cliniche (convulsivo, non convulsivo), del setting (preospedaliero, ospedaliero) e, per ciascun setting, della gravità del quadro clinico e della risposta al trattamento (iniziale, definito, refrattario e super-refrattario). Le gestioni preospedaliera ed ospedaliera dello SE iniziale, definito e refrattario sono illustrate di seguito:

### Eziologia, Prognosi e Mortalità dello SE

In relazione all'eziologia, gli SE vengono suddivisi in sintomatici acuti o remoti o progressivi, vengono suddivisi in **sintomatici acuti, remoti, progressivi**, nell'ambito di sindromi epilettiche definite, e in **non classificati o idiopatici** (Trinka, 2015). Questo tipo di classificazione ha importanti implicazioni sia dal punto di vista epidemiologico che della prognosi immediata o a distanza di tempo.

Ovviamente ci sono delle variazioni a secondo delle aree geografiche e nel mondo occidentale merita di essere ricordato che la causa più frequente è l'incongrua sospensione della terapia (Alvarez, 2014).

Un menzione particolare deve essere fatta per i cosiddetti SE refrattari dall'esordio (NORSE) la cui eziologia rimane spesso sconosciuta e la prognosi non necessariamente sfavorevole anche per episodi che si protraggono per settimane (Gaspard, 2015).

Nel caso di episodi di SE la mortalità viene stimata intorno all'8-10% ma per larga parte questi valori sono dovuti alla patologia che ha causato lo SE stesso (Knake, 2001; Coeytaux, 2000).

Il più importante fattore predittivo di una prognosi sfavorevole rimane infatti l'eziologia e in particolare una encefalopatia post-anossica. Oltre a questo, età avanzata, tipo di crisi, refrattarietà ai primi livelli di terapia e compromissione della coscienza hanno probabilmente un ruolo importante. Per contro una diagnosi precedente di epilessia sembra ridurre i rischi di evoluzione maligna dello stato (Aminoff, 1998). Hauser (1990) indica nel 2% il valore massimo di mortalità realmente da attribuire solo allo SE. Non è dimostrata una diversa mortalità in base alla sintomatologia delle crisi (Towne, 1994), ma è comunemente ammesso che la morbilità sia maggiore per lo SE generalizzato convulsivo.

Viene stimato che ogni anno si verificano almeno 450 casi di SE per milione di abitanti. Di questi 180-200 sono generalizzati convulsivi (Hauser, 1990).

### Gestione Diagnostica e Terapeutica dei Pazienti con SE

Giungere al controllo delle crisi nel più breve tempo possibile è indispensabile per cercare di evitare che le crisi continue possano creare dei danni sia sistemici che a carico del solo sistema nervoso centrale. Le raccomandazioni dell'ILAE pongono per la prima volta delle indicazioni differenti a seconda del tipo di crisi che caratterizzano lo SE. In base a questo documento i tempi di intervento sono diversificati e la **Figura 7.2** riassume queste differenze.

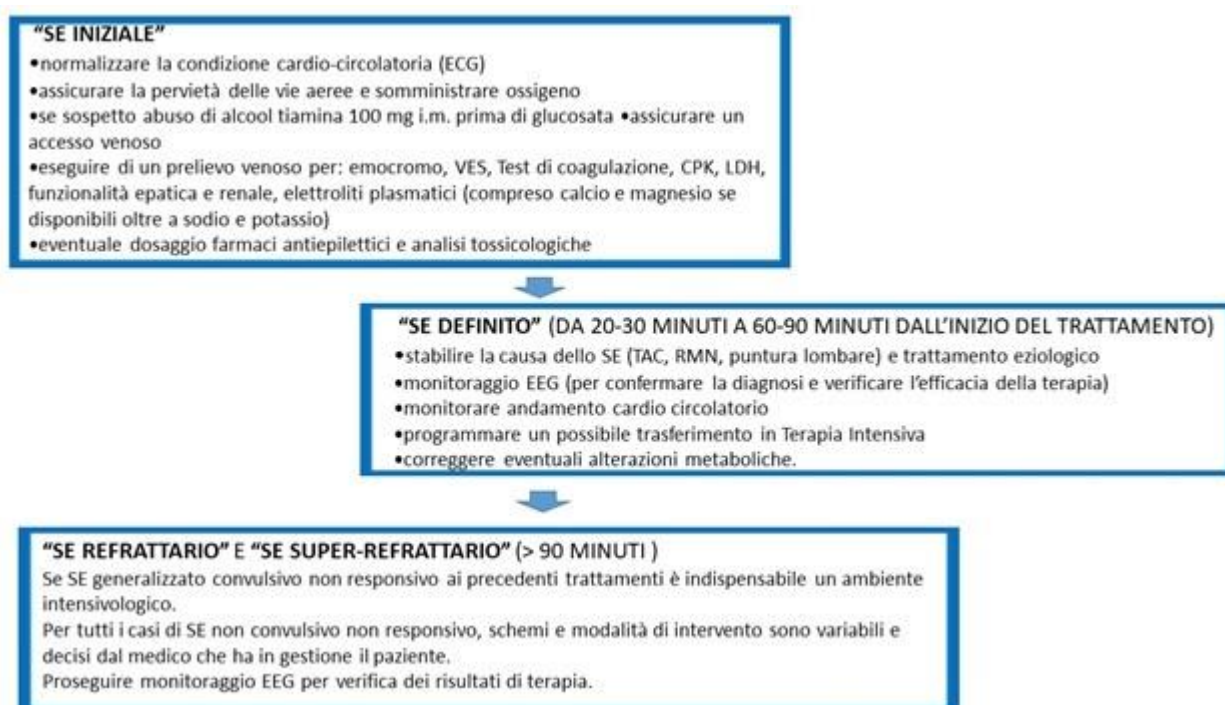
Tipo di SE	T1	T2
SE Tónico clónico	5 minuti	30 minuti
SE focale senza alterazione della coscienza	10 minuti	> 60 minuti
SE di assenza	10-15 minuti	non noto forse rischio assente

**Figura 7.2 Rapporto tra semeiologia dello SE, tempo di intervento (T1) e verosimile inizio del danno a carico del SNC (T2).**

Il trattamento volto a controllare il ripetersi delle crisi deve affiancarsi a quello della patologia che lo causa. Per questo motivo gestione generale e farmacologica del paziente devono essere affiancate a tutte le procedure diagnostiche del caso sia di tipo laboratoristico che più strettamente strumentale, come la diagnostica neuroradiologica e l'EEG.

La terapia farmacologica viene classicamente distinta in 3 fasi che sono lo SE iniziale, quello definito e quello refrattario. Sulla base di alcuni risultati di ricerca, vengono ora identificati in modo più chiaro altri due momenti terapeuticamente differenziati. La condizione pre-ospedaliera della gestione dello stato ha ora regole terapeutiche in parte diverse e si deve infine parlare di SE super-refrattario in caso di insuccesso dopo le prime 24 ore di terapia con sedazione profonda per lo stato refrattario.

### Diagnostica di Laboratorio e Gestione non Farmacologica



**Figura 7.3 Gestione generale non farmacologica del paziente**

### Diagnostica Strumentale

**TAC encefalo.** Nei pazienti con un disturbo epilettico noto si valuti l'esigenza di una TC alla presenza di una qualsiasi di queste condizioni: deficit indicanti patologia focale o diffusa del SN di nuova insorgenza, trauma, febbre persistente, nuova modalità di presentazione delle crisi.

**Risonanza magnetica (RM).** La RM è il test diagnostico migliore per la sua maggiore capacità di risoluzione e di identificazione di caratteristiche patognomiche di singole patologie. La sua esecuzione può tuttavia costituire un limite importante in DEA e la sua ripetizione in urgenza non è in genere richiesta nei pazienti con storia nota di epilessia.

**Elettroencefalografia.** Per EEG in emergenza si dovrebbe intendere una registrazione eseguita entro 1 ora dalla richiesta (preferibilmente di un neurologo-consulente). Questo dovrebbe essere disponibile h24 e 7 giorni su 7, con referto immediato. Tale possibilità allo stato attuale esiste in poche strutture ospedaliere.

Questo elemento non esclude che l'utilità dell'EEG in questa condizione clinica sia considerata come indispensabile dalla letteratura scientifica per una corretta strategia diagnostica e terapeutica. Come ricordato in precedenza, nell'ambito della nuova classificazione dello SE la descrizione delle caratteristiche EEG è fondamentale.

In generale nelle valutazioni neurologiche in urgenza nei pazienti con disturbi di coscienza e vigilanza, l'EEG offre frequentemente indicazioni sulla eziologia del quadro neurologico nel suo complesso. Diventa così molto utile anche per una corretta diagnosi differenziale con altre patologie con quadri sostanzialmente simili dal punto di vista semeiologico.

L'EEG è l'unico esame strumentale che consente di confermare l'ipotesi anamnestica e clinica di episodio epilettico risolto o ancora in corso.

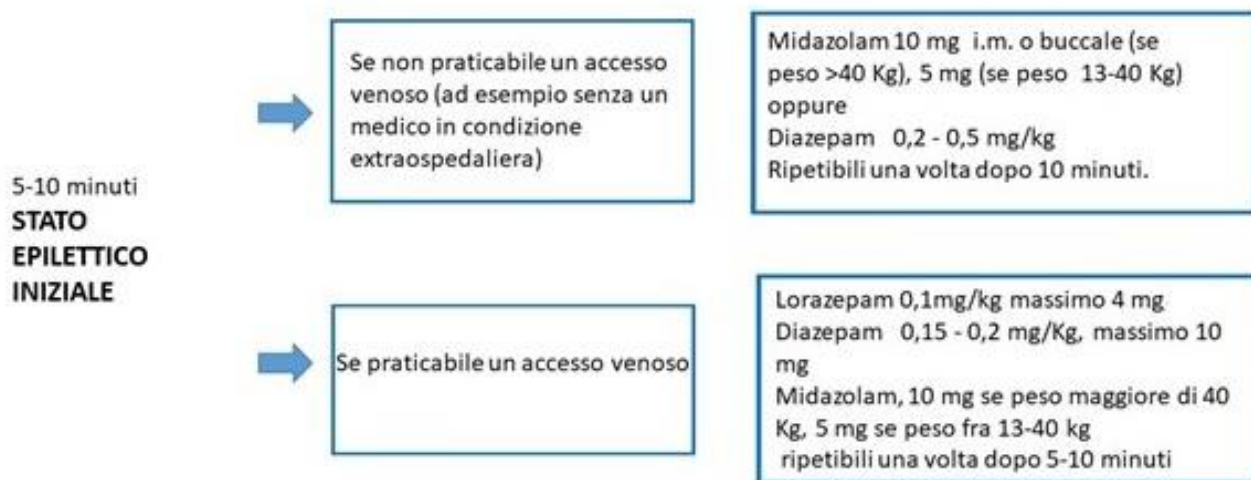
La sua esecuzione è quindi ritenuta fondamentale nella diagnosi di SE convulsivo e, soprattutto, non convulsivo. Oltre a questo è indispensabile per la verifica dei risultati del trattamento di qualunque SE soprattutto se il recupero neurologico del paziente non è completo dopo la terapia iniziale.

Per escludere una diagnosi di SE non convulsivo è sufficiente una registrazione di 30 minuti.

Per verificare il risultato della terapia non possono essere messi in preventivo tempi di esecuzione e nelle strutture in grado di farlo è suggerito un monitoraggio prolungato fino a risoluzione del problema.

### Trattamento Farmacologico dello SE

Le modalità di trattamento dello SE ed i farmaci usati vanno distinti sulla base delle manifestazioni cliniche (convulsivo, non convulsivo), del setting (pre-ospedaliero, ospedaliero) e, per ciascuno stadio, della gravità del quadro clinico e della risposta al trattamento (iniziale, definito, refrattario e super-refrattario).



**Figura 7.4** *Trattamento farmacologico dello stato epilettico iniziale*

Stadio SE Iniziale pre-ospedaliero: diazepam e midazolam livello raccomandazione A  
Stadio iniziale ospedaliero: lorazepam, diazepam e midazolam livello raccomandazione A

**N.B.** il midazolam in Italia non è registrato per il trattamento dello stato epilettico nell'adulto

**Referenze bibliografiche PREOSPEDALIERO** Cereghino 1998; Dreifuss 1998; Silbergleit 2012.

**Referenze bibliografiche OSPEDALIERO** Alldredge 2001; Alldredge 2002; Appleton 1995; Leppik 1983; Treiman 1998.

## In caso di insuccesso del primo livello di terapia

10-30 minuti

### STATO EPILETTICO DEFINITO

(scegliere uno dei seguenti trattamenti)



Somministrazione iniziale seguita da eventuale terapia di mantenimento

- Fenitoina** i.v. 15---18 mg/kg, Eventuali altri 5 mg/Kg non diluita in glucosata  
Velocità infusione massima: 50 mg/min  
**NO** se blocco atrio ventricolare II
- Ac. Valproico** i.v. 20 - 40 mg/Kg, dose massima 3000 mg  
Velocità infusione massima: 6 mg/kg/min  
**NO** se disfunzione epatica o malattia mitocondriale
- Levetiracetam** i.v. 40 - 60 mg/kg, dose massima 4500 mg  
Velocità infusione massima: 500 mg/min  
**NO** in insufficienza renale severa
- Lacosamide** 200 - 400 mg in singola dose, dose massima 600  
Velocità infusione massima: 50 mg/min  
**NO** se blocco atrio-ventricolare di II-III grado
- Fenobarbital** 10 - 15 mg/kg, dose massima 20 mg/Kg  
Velocità infusione massima: 50 mg/min  
**NO** in porfiria, insufficienza epatica, cardiopatie gravi, severa depressione respiratoria
- NB:
- mantenimento terapia antiepilettica i.v. con VPA 1-2-mg/kg/h; con LEV 3000-4000 mg/die; con LCM 200-400 mg/die; con PHT 300+500 mg/die; con PB 100-300 mg/die (anche con controllo valori del dosaggio ematico)
  - oppure ripristinare terapia antiepilettica del paziente

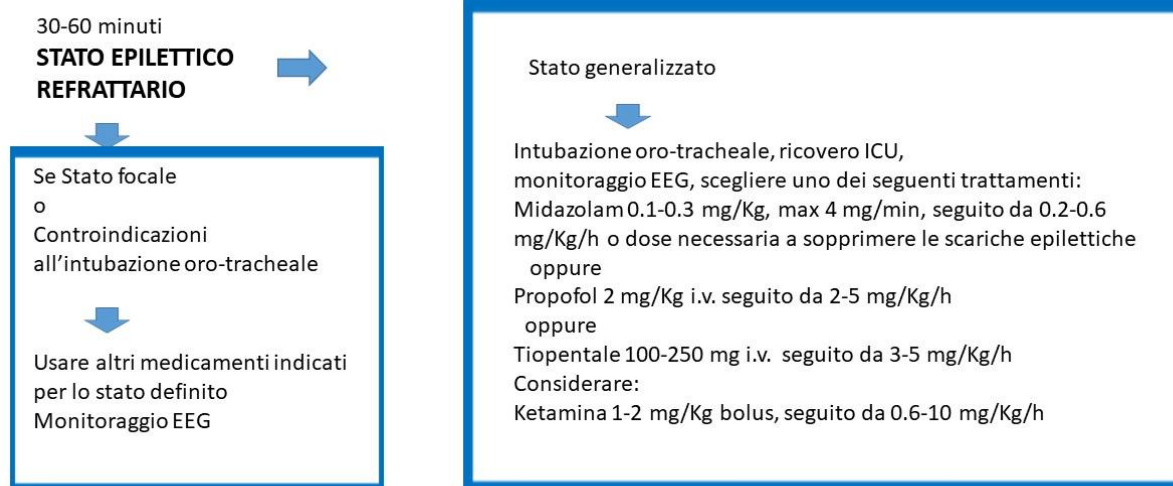
**Figura 7.5 trattamento farmacologico dello stato epilettico definito**

Stadio SE Definito:	fenitoina e fenobarbital	livello di raccomandazione B
	valproato di sodio e levetiracetam	livello di raccomandazione C
	lacosamide	livello di raccomandazione U

**N.B. valproato di sodio, levetiracetam e lacosamide non sono ancora stati registrati in Italia per il trattamento dello stato epilettico**

**Referenze bibliografiche** Yasiry 2014; Beuchat 2017; Misra 2017.

## In caso di insuccesso del secondo livello di terapia



**Figura 7.6 trattamento farmacologico dello stato epilettico refrattario**

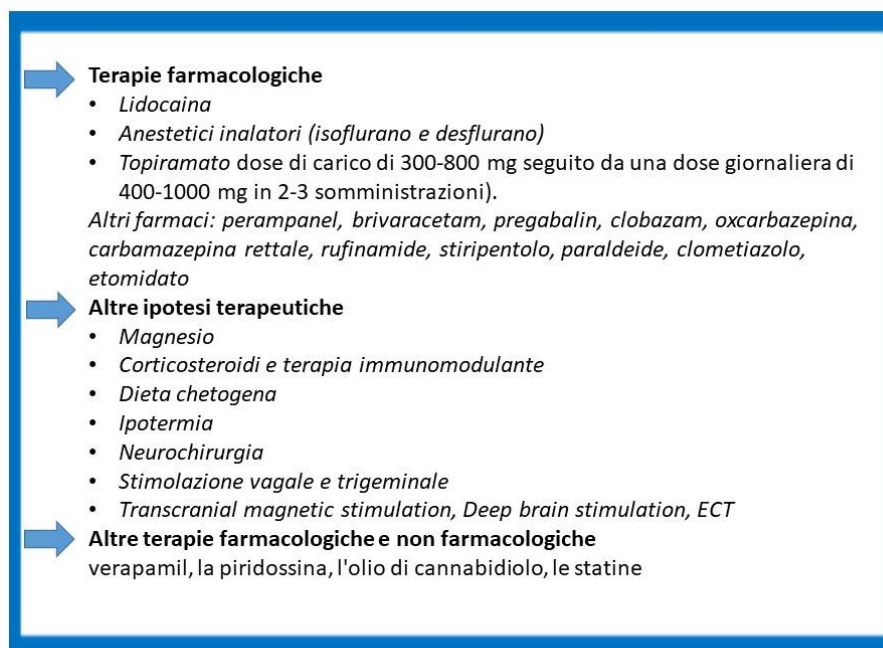
Stadio SE Refrattario: midazolam, propofol, tiopentale, ketamina livello raccomandazione U

**N.B. tutti i farmaci suggeriti in questo paragrafo non sono registrati in Italia per il trattamento dello stato epilettico**

**Referenze bibliografiche** Fernandez 2014; Schroepel 2014; Synowiec 2013; Rossetti 2005.

**In caso di insuccesso del terzo livello di terapia**

**STATO EPILETTICO  
SUPER-REFRATTARIO**  
(ripresa delle crisi dopo 24 ore di  
trattamento per lo stato  
refrattario)

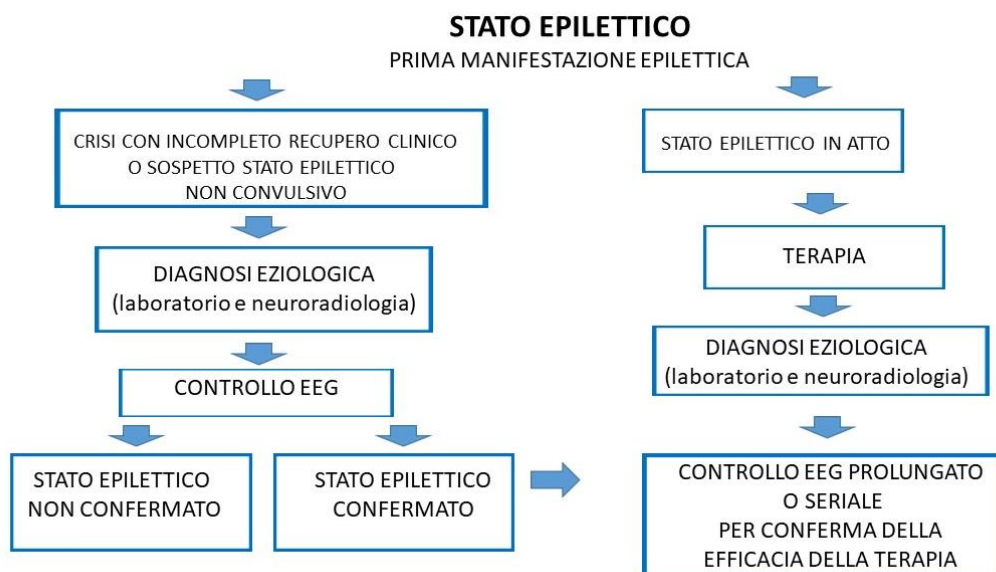


**Figura 7.7 trattamento farmacologico dello stato epilettico superrefrattario**

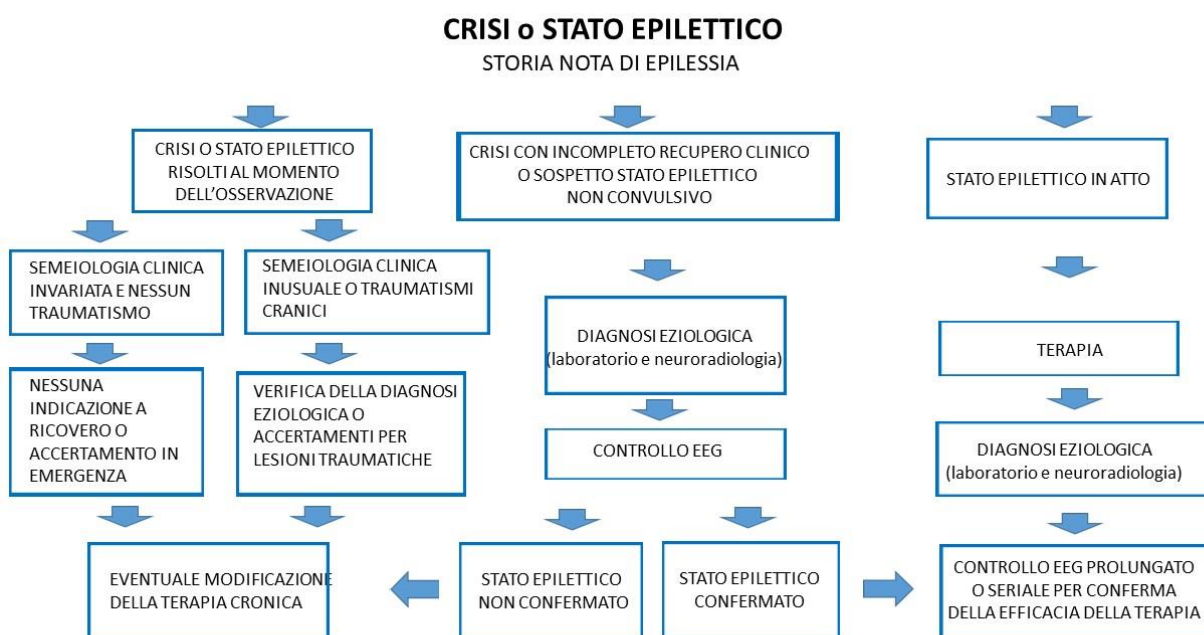
Stadio SE super refrattario: per tutti i farmaci livello U

**N.B. tutti i farmaci suggeriti in questo paragrafo non sono registrati in Italia per il trattamento dello stato epilettico**

**Referenze bibliografiche** Ferlisi 2012.



**Figura 7.8** Flow chart di interventi per SE in paziente senza precedente diagnosi di epilessia



**Figura 7.9** flow chart interventi per SE in paziente con precedente diagnosi di epilessia

## Bibliografia

Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001 Aug 30;345(9):631-

- Allredge BK, Venteicher R, Calderwood TS. Stability of diazepam rectal gel in ambulance-like environments. *Am J Emerg Med.* 2002 Mar;20(2):88-91
- Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia* 2014;55:2059-2068
- Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol.* 1995 Aug;37(8):682-8.
- Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer Antiepileptic Drugs in Status Epilepticus: Prescription Trends and Outcomes in Comparison with Traditional Agents. *CNS Drugs.* 2017 Apr;31(4):327-334.
- Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Treva- than E. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: A randomized study. The North American Diastat Study Group. *Neurology* 1998;51:1274-1282.
- Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000;55:693-697
- Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, Matsuo F, Sharp GB, Conry JA, Bergen DC, Bell WE. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998;338:1869-1875.
- Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain.* 2012 Aug;135(Pt 8):2314-28.
- Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, Shao B, Foreman B, Schmidt JM, Hirsch LJ, Mayer SA, Claassen J. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology.* 2014 Jan 28;82(4):359-65.
- Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015;85:1604-1613.
- Hausen CK, Fisher J, Joyce N, Edlow JA. Emergency department consultations for patients with neurological emergencies. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1317-22.
- Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology.* 1990 May;40(5 Suppl 2):9-13.
- Knake S, Rosenow F, Vescovi M, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001;42:714-718.
- Leppik IE, Patrick BK, Cranford RE. Treatment of acute seizures and status epilepticus with intravenous phenytoin. *Adv Neurol.* 1983;34:447-51
- Misra UK, Dubey D, Kalita J. Comparison of lacosamide versus sodium valproate in status epilepticus: A pilot study. *Epilepsy Behav.* 2017 Nov;76:110-113.
- Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol.* 2005 Nov;62(11):1698-702.
- Schroepel TJ, Fabian TC, Clement LP, Fischer PE, Magnotti LJ, Sharpe JP, Lee M, Croce MA. Propofol infusion syndrome: a lethal condition in critically injured patients eliminated by a simple screening protocol. *Injury.* 2014 Jan;45(1):245-9
- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):591-600
- Synowiec AS, Singh DS, Yenugadhati V, Valeriano JP, Schramke CJ, Kelly KM. Ketamine use in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2013 Jul;105(1-2):183-8.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Sep 17;339(12):792-8
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-1523.

Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014 Mar;23(3):167-74.



## **Applicazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e responsabilità individuali**

Le raccomandazioni espresse in questo documento sono indirizzate a tutti i professionisti coinvolti nella gestione delle crisi epilettiche e dell'epilessia (neurologi, neuropsichiatri infantili, neurochirurghi, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, ostetrici, neuropsicologi, psichiatri).

Poiché il documento riguarda anche l'utilizzo di farmaci off-label (indicazioni diverse da quanto specificato nelle autorizzazioni all'uso, impiego del farmaco per vie diverse o in dosi diverse da quelle consentite, e somministrazione del prodotto ad una popolazione diversa), si ricorda che l'uso off-label è consentito solo nel caso in cui i farmaci approvati per l'uso si siano rivelati inefficaci o siano controindicati. L'uso off-label deve essere comunque motivato adeguatamente. In particolare, il prescrittore deve:

- assicurarsi che tale uso soddisfi i bisogni del paziente più di quanto abbia manifestato qualsiasi trattamento alternativo;
- assicurarsi che le evidenze scientifiche disponibili siano sufficienti a dimostrare l'efficacia e la sicurezza del prodotto, con relativa documentazione delle fonti;
- registrare il prodotto prescritto nella cartella clinica, con dosi, via di somministrazione e durata del trattamento, insieme alle motivazioni di cui ai punti precedenti;
- assumersi la responsabilità della somministrazione e del monitoraggio del paziente al fine di controllare gli effetti positivi e negativi del farmaco scelto.

Richiamando la normativa sugli usi off-label e consenso informato sottoscritto da parte del paziente (o suo tutore) si ricorda che "è possibile accedere al trattamento con un medicinale regolarmente in commercio ma per una indicazione diversa da quella per cui è stato autorizzato (Legge 94/98 art.3, comma 2 - ex Legge Di Bella), anche in presenza di alternative terapeutiche regolarmente autorizzate". Tutti questi percorsi di accesso precoce si svolgono sotto la responsabilità del medico prescrittore."

Le raccomandazioni rappresentano il punto di vista degli autori dopo attenta considerazione delle evidenze scientifiche disponibili. La loro applicazione nella pratica clinica deve essere valutata insieme ai bisogni espressi dal paziente e alle sue preferenze. L'applicazione non è mandatoria né deve prevaricare le decisioni ritenute dal clinico appropriate alle circostanze del caso in esame, dopo opportuna consultazione con il paziente, i familiari ed i caregiver. Qualsiasi deviazione dai percorsi suggeriti va comunque documentata e debitamente motivata.

Le autorità preposte alla erogazione delle prestazioni sanitarie hanno la responsabilità di garantire l'applicazione delle raccomandazioni nei limiti delle risorse disponibili, onde evitare discriminazioni e garantire indiscriminatamente la salute a tutti i soggetti residenti sul territorio regionale.