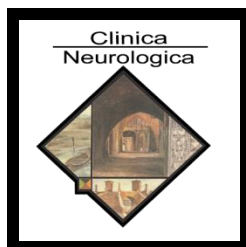


Le Epilessie seconda parte

Prof. Enrico Granieri
Direttore della Clinica Neurologica
Università di Ferrara

Anno Accademico 2015 - 2016

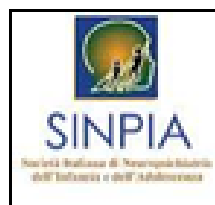


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE E CHIRURGICHE SPECIALISTICHE
SEZIONE DI SCIENZE NEUROLOGICHE, PSICHIATRICHE E PSICOLOGICHE
Coordinatore: Prof. Enrico Granieri



Con il patrocinio di



**Quarta edizione Master biennale di
secondo livello in Epilessologia**

Direttori: prof. Enrico Granieri e prof. Giuliano Avanzini

EPILESSIA: DEFINIZIONE

cogliere di sorpresa: **epilambanein**

SINDROME CEREBRALE CRONICA,
A CARATTERE IRRITATIVO,
CARATTERIZZATA
DA CRISI CEREBRALI FOCALI
O DIFFUSE RICORRENTI

LE CRISI EPILETTICHE
SONO DOVUTE ALLA SCARICA
ECCESSIVA “IPERSINCRONA”
DI UN GRUPPO DI NEURONI.

LA CRONICITA' DIFFERENZIA
LE EPILESSIE DA CRISI CEREBRALI
IRRITATIVE OCCASIONALI





CLASSIFICAZIONE DELLE EPILESSIE.

- Di fronte ad un malato con epilessia **non basta diagnosticare il tipo di crisi**, ma **occorre identificare la specifica sindrome**, per potere impostare la terapia e formulare un giudizio prognostico.
- Secondo la “Classificazione Internazionale delle epilessie e delle sindromi epilettiche” (ICE, 1999), esistono due fondamentali criteri di separazione:
 - **la semeiologia della crisi** e
 - **la etiopatogenesi.**



- In base alla ***semeiologia delle crisi***, le epilessie si dividono in forme *parziali* e in forme *generalizzate*.
- Un terzo gruppo comprende le ***epilessie indeterminate***, che non possono essere assegnate all'uno o all'altro gruppo, *perché i malati presentano sia crisi parziali che crisi generalizzate o perché non è possibile stabilire il tipo di crisi (per es. : crisi GM del sonno)*.

- In base all'***eziopatogenesi***, le epilessie si dividono in forme
 - ***Idiopatiche,***
 - ***Sintomatiche e***
 - ***Criptogenetiche.***



- Epilessie *idiopatiche*: “non precedute o causate da altre malattie”, non hanno substrato lesionale, ma sono sostenute da alterazioni funzionali”.
- Sono epilessie **legate all’età** ,
- con frequente predisposizione genetica,
- caratteri EEG-clinici ben definiti,
- assenza di difetti neuro-psichici e di
- alterazioni neuro-radiologiche,
- evoluzione di regola benigna.



- Epilessie **sintomatiche**: sostenute da lesioni del cervello, causa nota o sospettabile, in base a anamnesi e esami neuroradiologici.
- Non legate all'età,
- Talora associate a difetti neuropsichici (*espressione della stessa lesione, che causa l'epilessia*),
- Non caratteri elettro-clinici ben definiti,
- **Evoluzione non omogenea**: accanto a casi che guariscono, altri resistono alle terapie e altri migliorano più o meno sostanzialmente



- **Epilessie *criptogenetiche*:**
sostenute da lesioni cerebrali, di cui non è nota la causa.
- Per il resto, hanno gli stessi caratteri delle forme sintomatiche.

Tipo di crisi epilettica

Evento ictale che deriverebbe da un unico meccanismo patofisiologico e da un unico substrato anatomico. Si tratta di un'entità diagnostica con implicazioni eziologiche, terapeutiche e prognostiche (*concetto nuovo*).

Sindrome epilettica

Complesso di segni e sintomi che definiscono una condizione unica di epilessia. Si tratta di un concetto più ampio del semplice tipo di crisi: le crisi del lobo frontale, per esempio, non costituiscono, di per sé, una sindrome (*concetto modificato*).

Malattia epilettica

Si tratta di una condizione patologica a eziologia unica e specifica, ben definita. Quindi, l'epilessia mioclonica progressiva è una sindrome, mentre quella di Unverricht-Lundborg è una malattia (*concetto nuovo*).

Encefalopatia epilettica

Si tratta di una condizione in cui le anomalie epilettiformi stesse possono contribuire alla progressiva alterazione delle funzioni cerebrali (*concetto nuovo*).

Sindrome epilettica benigna

Sindrome caratterizzata da crisi epilettiche facilmente controllate dalla terapia o che non necessitano trattamento e che non lasciano sequele (*concetto chiarito*).

Sindrome epilettica riflessa

Sindrome in cui tutte le crisi epilettiche sono precipitate da stimoli sensoriali. Le crisi riflesse che si manifestano nella sindromi focali o generalizzate e che sono associate a crisi spontanee sono elencate come tipi di crisi. Crisi riflesse isolate possono manifestarsi anche in situazioni che non richiedono necessariamente una diagnosi di epilessia. Le crisi precipitate da altre circostanze speciali, tipo la febbre o la sospensione di alcool, non sono considerate come riflesse (*concetto modificato*).

Crisi e sindromi focali

Sostituiscono i termini di crisi parziali e di sindromi relative alla localizzazione (*termini modificati*).

Crisi epilettiche parziali semplici e complesse

Si sconsiglia l'impiego di questi termini e non ne sono previste sostituzioni. La compromissione improvvisa dello stato di coscienza verrà descritta, qualora necessario, nelle singole crisi, ma non servirà per classificare specifici tipi di crisi (*concetto nuovo*).

Sindrome epilettica idiopatica

Sindrome esclusivamente epilettica, senza lesioni cerebrali sottostanti o altri segni e sintomi neurologici. Si ritiene che sia genetica e che abbia correlazione con l'età (*termine non modificato*).

Sindrome epilettica sintomatica

Sindrome in cui le crisi epilettiche dipendono da una o più lesioni cerebrali (*termine non modificato*).

Sindrome epilettica probabilmente sintomatica

Sinonimo di criptogenetico, da usare preferenzialmente; indica sindromi che si presuppone siano sintomatiche, ma di cui non è stata identificata la causa (*termine nuovo*).



- **Epilessie parziali idiopatiche**
- **A) Epilessia benigna infantile con punte centro-temporali** (Sinonimo: epilessia con parossismo rolandici, EPR)
- È la più frequente delle epilessie parziali idiopatiche (EPI): secondo studi epidemiologici, rappresenta il 16-24% di tutte le epilessie infantili.
- **frequente predisposizione genetica, assenza di antecedenti patologici personali,**
- **Assenza di difetti neurologici e di alterazioni neuroradiologiche.**



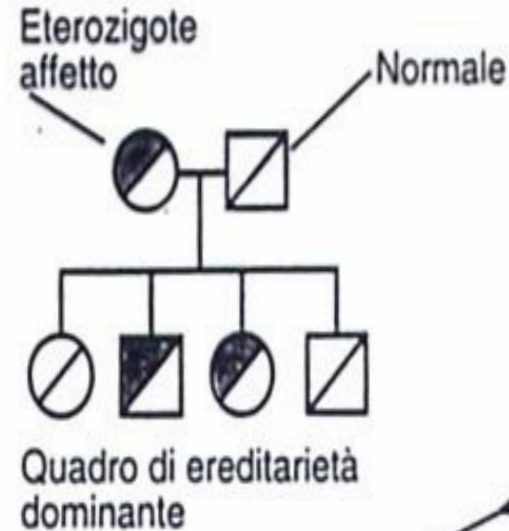
- **Esordio:** 3 - 13 anni, con picco attorno ai 9-10.
- **Crisi** quasi sempre di **tipo parziale motorio**: convulsioni toniche o cloniche con topografia emifacciale, facio-brachiale, più raramente emicorpale o secondariamente generalizzate (PSG).
- **Fenomeni associati spesso**: ipersalivazione, incapacità di parlare, “rumori di gola” (dovuti a convulsioni dei muscoli laringei).
- **Coscienza integra**: si tratta di crisi parziali semplici.
- **Attacchi di solito durante il sonno**, provocando il risveglio.
- **Frequenza rara**: di solito, pochi attacchi all’anno.



Epilessia a parossismi rolandici BENIGNA



EEG. Quadro tipico dell'epilessia rolandica benigna



Le crisi motorie, sensoriali o vegetative interessano la faccia o l'orofaringe



Le crisi si verificano tipicamente nel sonno



- **L'EEG *intercritico*** rivela punte e punte-onda (PO) di alto voltaggio in sede centro-temporale, spesso in sequenze pseudoritmiche, unilaterali o bilaterali asincrone (“multifocali”).
- L'*evoluzione* è costantemente benigna; le crisi cessano in modo definitivo prima dei 15-16 anni.
-
- L'EPR è l'unica sindrome epilettica che può non essere trattata: se le crisi sono notturne, minori e rare, d'accordo con i genitori si può evitare la cura, perché la guarigione avverrà comunque.
- Negli altri casi, la terapia d'elezione è la carbamazepina.



- **Epilessia infantile con parossismi occipitali**
- **Epilessia con punte parietali**

Epilessia con punte parietali

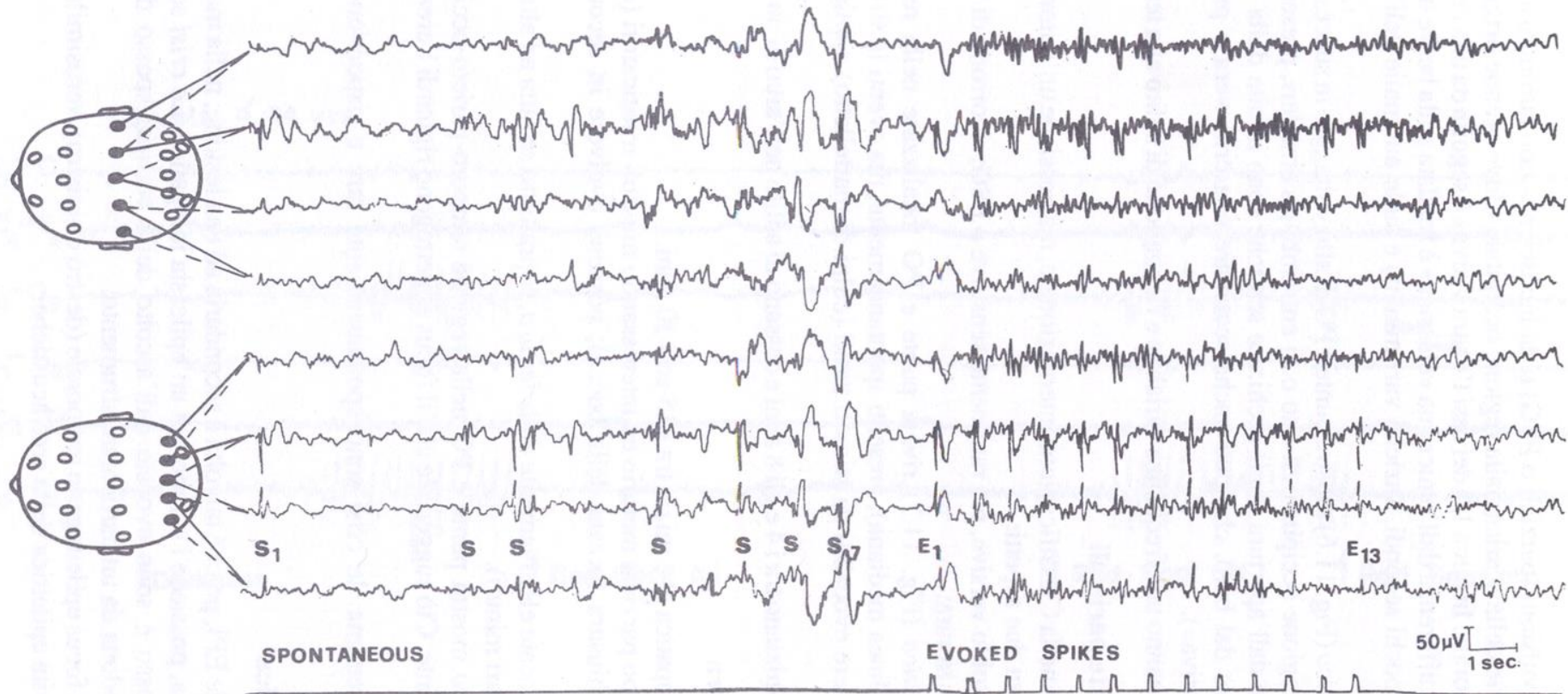


Fig. 11.6 - *Epilessia con punte parietali*. Punte parietali parasagittali, spontanee (S₁-S₇) ed evocate dagli stimoli sensitivi (E₁-E₁₃) (da: De Marco P., Tassinari C.A.; *Epilepsia* 1981, 22: 569-575).



- ***Difetti neurologici o intellettivi*** : nel 25% dei casi;
- 10% presentano problemi psichiatrici (soprattutto disturbi del comportamento, più raramente psicosi croniche schizofreno-simili).
- Riguardo alla ***prognosi***, significato negativo i seguenti parametri:
 - lunga durata dell'epilessia alla prima visita,
 - frequenza elevata delle crisi,
 - presenza di diverse tipi di crisi,
 - gravi difetti neuro-psichici.



Inquadramento secondo la topografia della lesione epilettogena.

- In diverse occasioni le indagini usuali (EEG di superficie ed esami TAC e RM) non consentono di localizzarlo con costanza e precisione.
- La localizzazione è possibile in modo sistematico solo con studi che comprendono **EEG di profondità**, disponibili solo in pochi Centri, specializzati nella terapia chirurgica delle epilessie.



- *Epilessia del lobo temporale*
- *Epilessia del lobo frontale*
- *Epilessia del lobo parietale*
- *Epilessia del lobo occipitale*
- *Epilessie riflesse*
- **Forme rare di epilessie parziali lesionali** *Epilessia parziale continua “classica”* (sindrome di Kojewnikow) ; *Epilessia parziale continua progressiva* (sindrome di Rasmussen)



EPILESSIA DEL LOBO TEMPORALE

- Crisi con tendenza a ricorrere in grappoli (alcuni attacchi concentrati in pochi giorni, seguiti da pause di alcune settimane).
- Frequenti disturbi permanenti della memoria.
- EEG intercritico: di solito punte, onde puntute o onde lente nella regione temporale, unilaterali o bilaterali (sincrone o asincrone).
- L'EEG può anche essere normale o rivelare solo un'asimmetria dell'attività di fondo.



- **Le crisi del lobo temporale di tre tipi:**
- *Parziali semplici A*
- **Temporali mesiali (amigdalolo-ippocampali):**
sono le più comuni.
- Caratterizzate da:
 - **Aura epigastrica ascendente,**
 - **Fenomeni vegetativi (nausea, borborigmi, pallore o rossore del volto),**
 - **Fenomeni emotivi (paura, panico) ed**
 - **allucinazioni olfattive e gustative.**



- *Parziali semplici B*
- **Temporali laterali**: caratterizzate da:
 - allucinazioni uditive,
 - errori di percezione visiva,
 - “dreamy state” (impressione di irrealtà)
e
 - disturbi del linguaggio di tipo afasico (se la lesione interessa l’emisfero dominante).

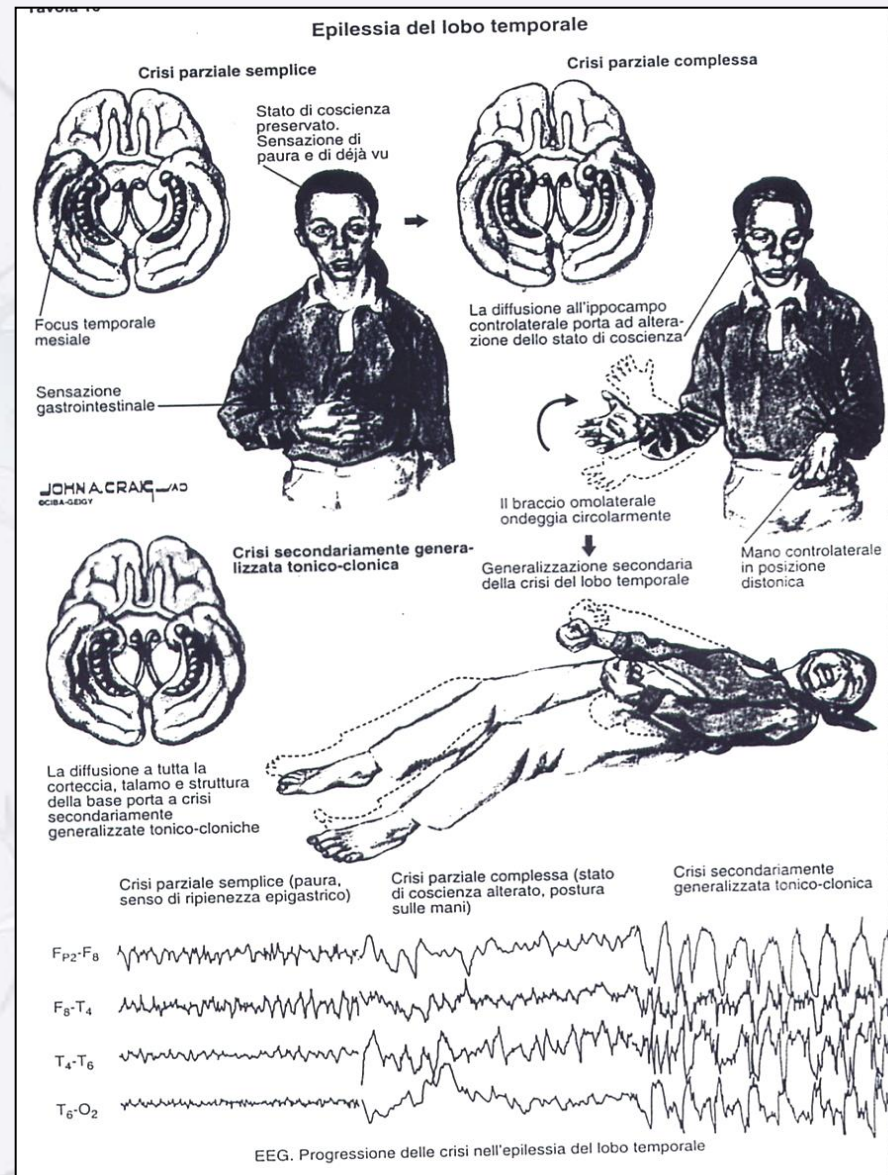


• *Parziali complesse*

- Esordio di solito con
 - perdita di contatto
 - arresto motorio,
 - seguito poi da
 - automatismi oro-alimentari, a cui possono fare seguito altri automatismi.
- Durata superiore ad un minuto, di solito confusione post-critica con amnesia per tutto l'episodio.
- Talora la crisi inizia con fenomeni parziali semplici, che costituiscono la fase di “aura”.



- **Parziali Secondariamente Generalizzate**
- L'inizio può essere parziale
 - semplice o
 - complesso;
 - talora la generalizzazione avviene d'*emblè*, senza fenomeni focali clinicamente rilevabili.





Crisi provocate elettivamente da stimoli esterni Stimoli che evocano le epilessie riflesse

Visivi

- stimolazione luminosa
- TV
- videogames
- chiusura degli occhi
- movimenti palpebrali ripetitivi
- colori

Acustici

- musica
- voci specifiche
- suoni specifici

Somatosensoriali

- tocco
- immersione nell'acqua calda
- lavarsi i denti

Pensiero

- calcolo
- risoluzione di problemi (ad esempio, esercizi matematici, giocare a scacchi ecc.)
giocare a carte
- disegnare

Motori

- movimenti specifici
- atto dell'ingoiare
- movimenti oculari di convergenza

Altri

- lettura
- atto del mangiare
- soprassalto



• *Epilessie generalizzate*

- **Crisi “in cui i fenomeni clinici iniziali indicano un coinvolgimento simultaneo dei due emisferi e le alterazioni dell’EEG sono bilaterali, sincrone e simmetriche dall’inizio”.**
- Circa 1/3 di tutte le epilessie
- Si dividono in due gruppi in rapporto all’etiopatogenesi:
 - Idiopatiche,
 - Sintomatiche (o criptogenetiche).

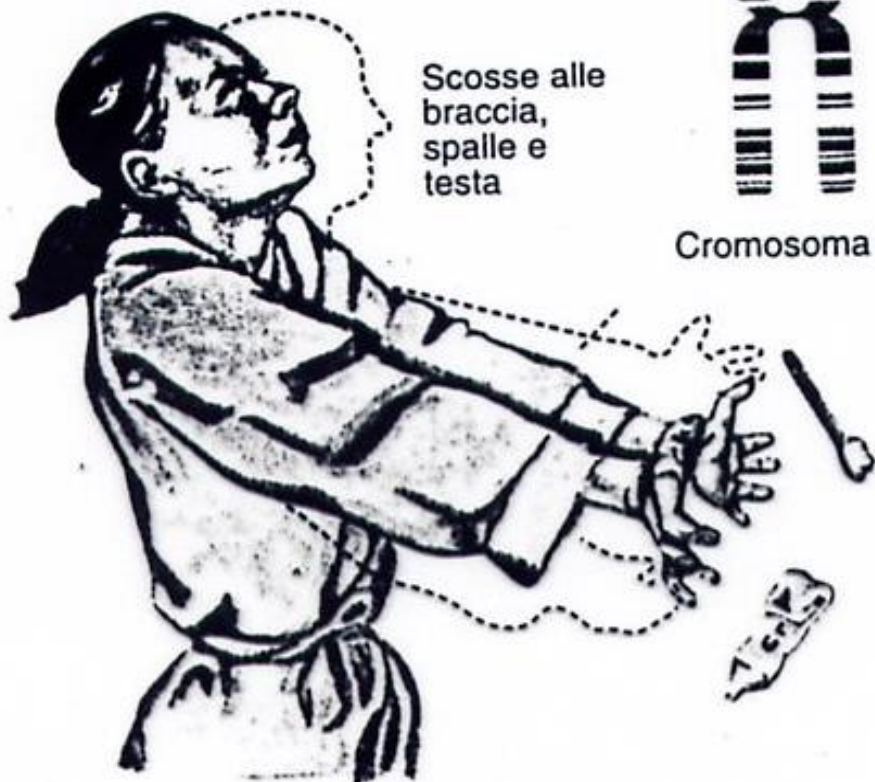


- **Epilessie generalizzate idiopatiche**
(legate all'età)
- Varie forme, in base all'età d'esordio e alla semeiologia EEG-clinica delle crisi
- **Convulsioni neonatali benigne**
- Sono incluse tra le EGI, ma ci sembra più opportuno spostarle nelle “Sindromi speciali”, perché si tratta di convulsioni occasionali, senza i caratteri tipici delle crisi generalizzate.



Epilessia mioclonica infantile benigna

Epilessia giovanile mioclonica



Scosse alle
braccia,
spalle e
testa

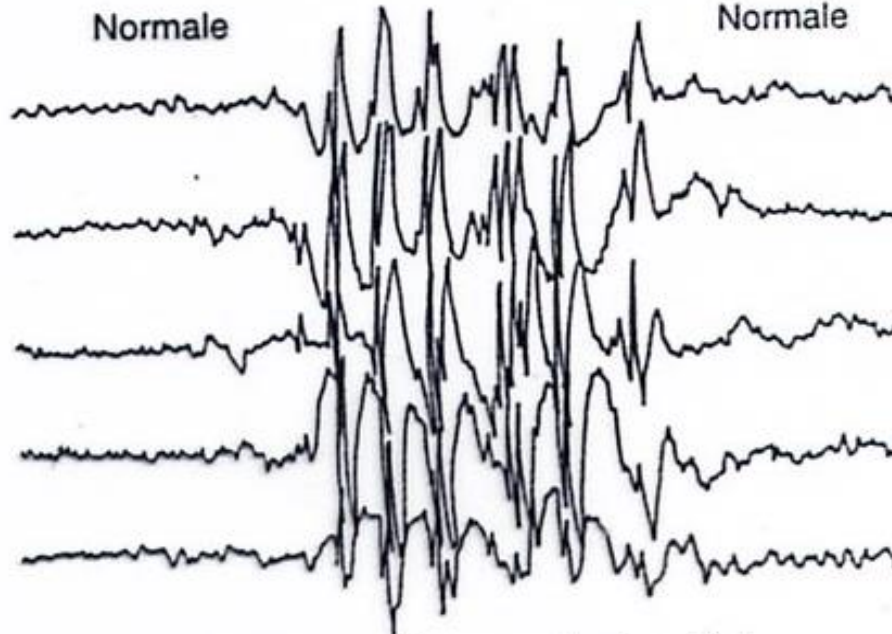
Cromosoma 6

Gli episodi si verificano tipicamente subito dopo il risveglio

JOHN A. CRAIG MD
GEORGE GEIGY

Normale

Normale



EEG. Punte-onda e complessi multipli a 3-6 Hz e onde lente



- **Epilessia infantile con assenze** (Sinonimi: Picnolessia, **Piccolo Male**)
- Esordio i 3 - 13 anni, con picco tra 6 e 7.
- Più frequente nelle femmine.
- Crisi: *assenze tipiche*, semplici o con alcuni fenomeni associati: piccole clonie palpebrali, revulsione oculare, estensione del capo, automatismi orali, fenomeni vegetativi: rossore o pallore del volto.
- Non fanno parte del Piccolo Male le assenze con marcati fenomeni motori (mioclonie, atonia o ipertonia).



- Se al Piccolo Male si associano crisi di GM (circa 40% dei casi), l'epilessia tende a persistere nell'età adulta, pur con frequenza ridotta; solo 40% dei malati vanno incontro alla remissione completa.
- *Terapia* delle assenze:
 - **Valproato di Sodio (VPA)** (efficace anche per prevenire il GM)
 - **Etosuccimide (ETS)**; in tal caso, bisogna associare il Fenobarbital per prevenire le crisi convulsive.



- **Epilessia mioclonica giovanile** (Sinonimi: Piccolo Male impulsivo, **sindrome di Janz**)
- **Epilessia giovanile con assenze**
- **Epilessia con crisi GM del risveglio**
- **Epilessie con crisi precipitate con modalità specifiche** (es. *Epilessie fotosensibili*)
- *Epilessia da calcoli aritmetici*



Epilessie generalizzate criptogenetiche e sintomatiche

- **Sindrome di West**
- Inizia nel primo anno, solitamente.
- Può essere *criptogenetica*, o *sintomatica* (sclerosi tuberosa, danni perinatali e acquisiti subito dopo la nascita).

- *triade* di manifestazioni:
 - 1) **spasmi**: contrazioni muscolari brusche e brevi (=mioclonie) o più prolungate (=crisi toniche): muscoli del tronco e degli arti, con flessione del capo e del tronco ed proiezione degli arti (“spasmi in flessione”), più raramente un'estensione globale.
- Spasmi ripetuti in salve, molte volte durante la giornata.



Sindrome di West

2) Arresto dello sviluppo psicomotorio:

può essere difficile da riconoscere inizialmente, data l'età dei pazienti.

Il bambino perde il contatto con la madre, smette di sorridere, diventa apatico. Con il passare del tempo, si rende evidente il difetto mentale grave.

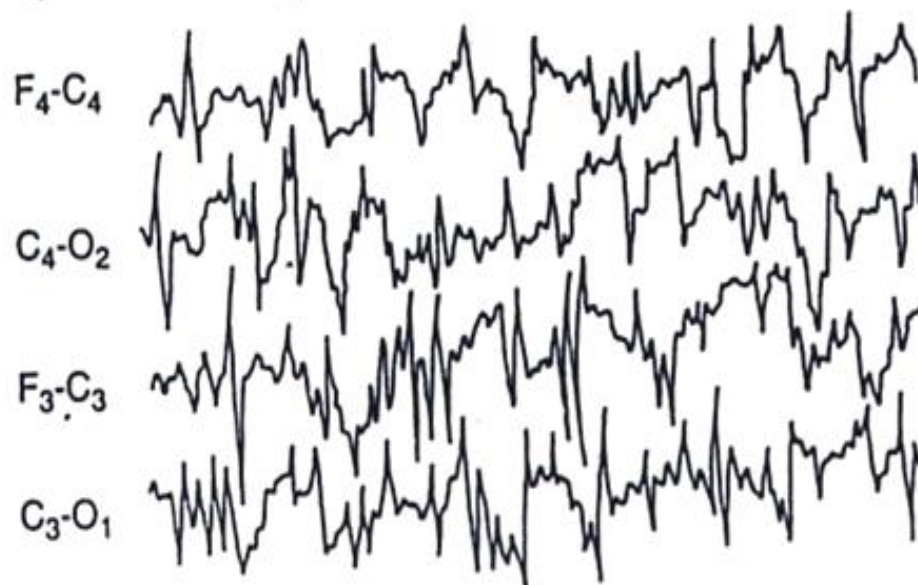
3) EEG intercritico è costituito dall'**ipsaritmia** (=massima alterazione del ritmo): su un'attività di fondo lenta e disorganizzata, si inscrivono punte e PO bilaterali, non sincrone ma “multifocali”.

- In coincidenza con gli spasmi, si osserva un'improvvisa e globale depressione del tracciato (=desincronizzazione)

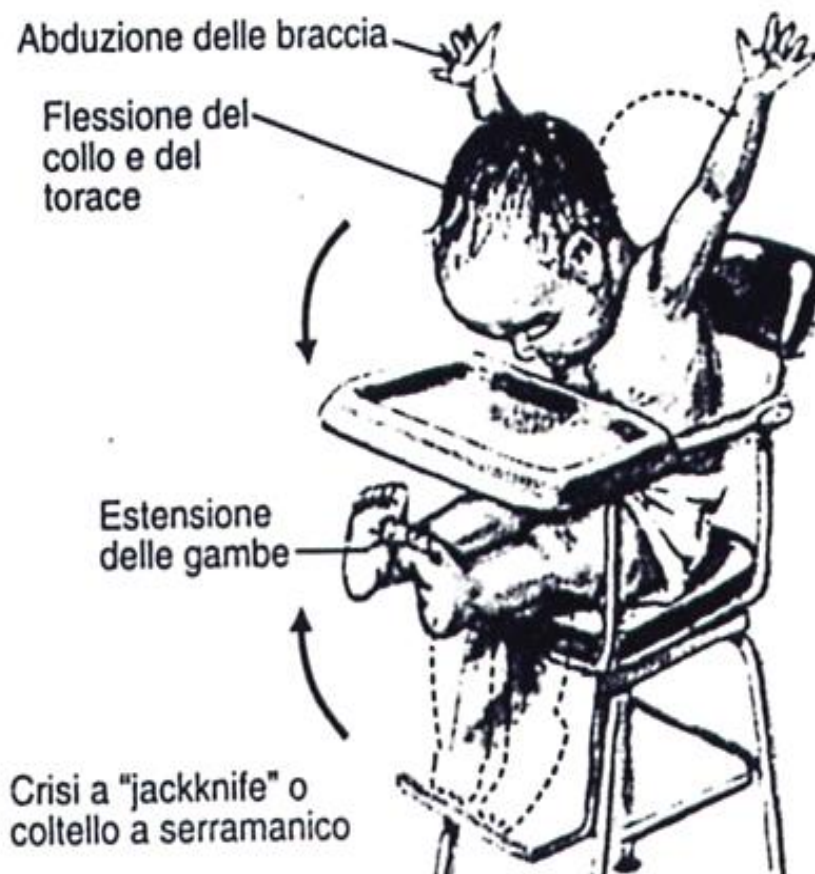


Sindromi epilettiche

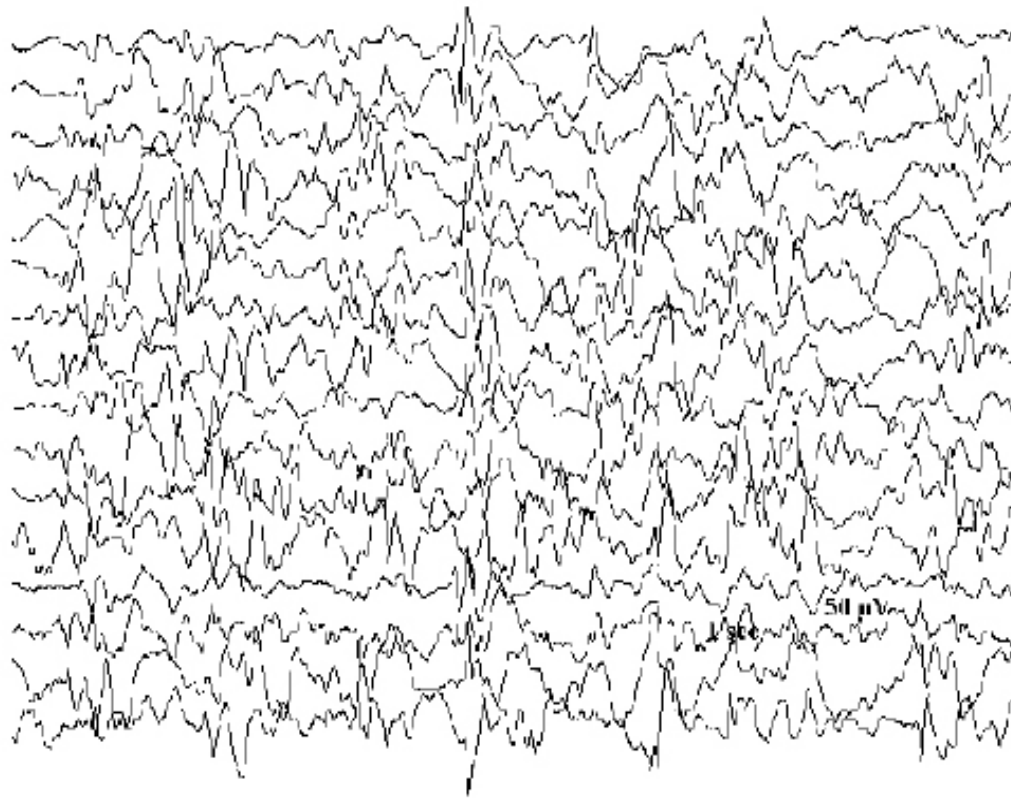
Spasmi infantili (sindrome di West)



EEG. Ipsaritmia tipica del quadro interaccessuale
in bambini con spasmi infantili



FP1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1
FP1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
FP2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
FP2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2



**Hypsarrhythmia in
infantile spasms -
Note the chaotic
high-amplitude
background**

Hypsarrhythmia.

Hypsarrhythmia consists of diffuse giant waves (high voltage, >400 microvolts) with a chaotic background of irregular, multifocal spikes and sharp waves and very little synchrony between the cerebral hemispheres.



Sindrome di West

- Evoluzione di regola maligna,
 - per difetto mentale,
 - persistenza dell'epilessia, nel corso degli anni assume i caratteri di una **sindrome di Lennox-Gastaut**, poi epilessia parziale “comune”, con crisi complesse,...
- Nel 10% dei casi evoluzione favorevole: cessazione delle crisi e normale stato mentale: si tratta di forme criptogenetiche **trattamento precoce con ACTH o corticosteroidi.**

Sindrome di Lennox-Gastaut

- Esordio: 1- 8 anni.
Criptogenetica nel 40% dei casi, sintomatica nel 60%. Può fare seguito ad una sindrome di West. Caratterizzata da:
- *Crisi* polimorfe e pluri-quotidiane: Assenze atipiche, Crisi atoniche, Crisi toniche (più frequenti nel sonno).
- Spesso anche stati di male (“stupor” con mioclonie, crisi toniche o crisi atoniche subentranti).
- Di solito ritardo mentale.

Sindrome di Lennox Gastaut

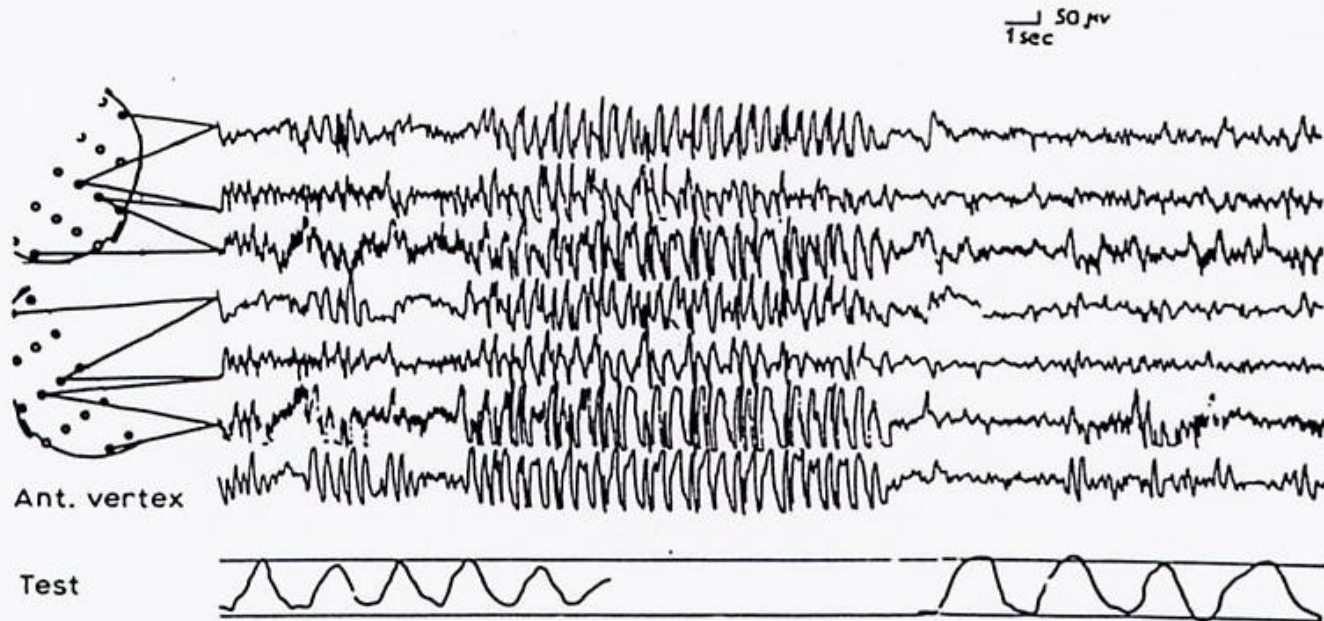
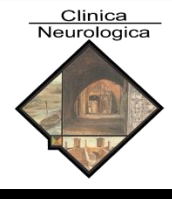


Fig. 4 - Sindrome di Lennox Gastaut. *Assenza chiamata atipica* in quanto si accompagna sull'EEG ad una punta onda lenta a 1,5-2,5 c/sec, con topografia variabile, e differente per questo dalla assenza del Piccolo Male dell'EGP della tipica (si confronti con la Fig. 1). La perdita di coscienza è talora appena percettibile clinicamente ed è qui messa in evidenza da un test, la linea sinusoidale, tracciata dal soggetto e che si interrompe alcuni secondi dopo l'inizio della scarica. Talora in simili assenze atipiche si associano clonie e cadute lente delle testa. Da notare in questa paziente di 11 anni l'attività intercritica di fondo irregolare e lenta.



Epilessie miocloniche progressive

Sindrome	Età d'esordio (Anni)	Genetica	Clinica
M. Di Unverricht-Lundborg	8-15	Autosomica recessiva, locus 21q22-3	Mioclono baltico(famiglie finlandesi), mioclono mediterraneo(famiglie sud-Europa); crisi miocloniche dopo stimoli sensoriali e tonico-cloniche frequenti e poco sensibili alla terapia; atassia, lieve demenza
Epilessia mioclonica con fibre ragged-red MRRF ,Myoclonus Epilepsy and Ragged Red Fibers	8-18	Mutazione puntiforme del DNA mitocondriale a livello del gene codificante per tRNA, con deficit dei complessi I e IV della catena respiratoria.	Mioclonie intenzionali, crisi tonico-cloniche, demenza,miopatia, neuropatia e atrofia ottica,sordità. Diagnosi: dosaggio sierico di acido lattico e biopsia muscolare, oltre che dosaggio dell'attività degli enzimi della catena respiratoria su muscolo.
Malattia di Lafora	12-18	Autosomica recessiva, locus 6q23-25	Accumulo nei neuroni e in altri tessuti (muscolo scheletrico, cuore, fegato, cute) di materiale polisaccaridico; mioclono asimmetrico, crisi focali a partenza dal lobo occipitale; decesso verso i 20 anni



Epilessie miocloniche progressive

Sindrome	Età d'esordio (Anni)	Genetica	Clinica
Ceroido- lipofuscinosi	Variabile	Autosomica recessiva, locus 1p o 16p12	Accumulo lisosomiale di materiale pigmentato non caratterizzato dal punto di vista biochimico; forma infantile, giovanile e adulta; diagnosi: studio in microscopia elettronica delle inclusioni cellulari tipiche. Atassia, demenza, cecità, crisi di diverso tipo, decesso dopo 5-10 anni dell'esordio.
Sialidosi tipo I e II	8-25	Autosomica recessiva, deficit di neuramidasi e galattosidasi	Deficit visivo per degenerazione maculare, neuropatia, macchie rosso-ciliegia, crisi miocloniche e tonico-cloniche. Diagnosi dosaggio sialo-olisaccaridi urinari.
Atrofia dentato-rubro-pallido-lusiana	6-16	Autosomica dominante, locus 12p, espansione tripletta CAG	Atassia, parkinsonismo, mioclono, demenza e corea.
Malattia di Gaucher tipo 3	19-24	Autosomica recessiva, locus 1q21-22, deficit β -glucocerebrosidasi	Epato-splenomegalia, paralisi sopra-nucleare dello sguardo, demenza e mioclono



- *Malformazioni*
- *Sindrome di Aicardi*: solo nelle femmine:
agenesia del corpo calloso,
- *Lissencefalia-pachigiria* corteccia liscia, con
circonvoluzioni grossolane
- *Sclerosi tuberosa*
- *Amartomi ipotalamici*



- **Errori congeniti del metabolismo** (certi o presunti)
- *Forme infantili*
- *La Malattia di Tay-Sachs* (GM2 gangliosidosi)
- *Malattia di Santavuori-Hagberg* (ceroido-lipofuscinosi infantile precoce)
- *Malattia di Jansky-Bielschowski* (ceroido-lipofuscinosi infantile tarda)
- *Malattia di Huntington (forma infantile)*
- *Malattia di Spielmeyer-Vogt* (ceroido-lipofuscinosi giovanile)
- *Epilessia mioclonica progressiva degenerativa (tipo Lundborg)*



- *Malattia di Lafora*
- *Epilessia mioclonica progressiva degenerativa* (tipo Lundborg)
- *Dissinergia cerebellare mioclonica con epilessia* (sindrome di Ramsay Hunt)
- *Mioclono-epilessia con “red ragged fibers”* (MERRF): sindrome di Ramsay-Hunt associata a miopatia mitocondriale.



- *Forme dell'adulto*
- *Malattia di Kufs* (ceroido-lipofuscinosi dell'adulto)
- ***Epilessie indeterminate***
- **Epilessie con crisi sia parziali che generalizzate**
- **Afasia epilettica acquisita** (sindrome di Landau-Kleffner)
- **Epilessie con crisi non classificabili**



- *Sindromi epilettiche speciali*
- **Convulsioni neonatali benigne**

- *Forma familiare*
- Soggetti con familiarità positiva per convulsioni neonatali o epilessia benigna. Crisi iniziano nel 2°-3° giorno, di tipo apnoico o clonico focale, frequenti fino al 7° giorno, poi si diradano e cessano in modo definitivo.
- Solo nel 14% dei casi compare in seguito una forma benigna di epilessia. L'EEG non è caratteristico.



- **Convulsioni neonatali benigne**

- *Forma sporadica*

- Crisi si manifestano al 5° giorno, di tipo apnoico e clonico focale, erratico, con frequenza elevata (talora fino allo stato di male); cessano dopo 1-3 giorni.
- EEG nel 60% dei casi attività theta puntata alternante
- **Crisi epilettiche neonatali**
- Incluse le crisi epilettiche neonatali, di cui viene descritta solo la semeiologia, con l'inquadramento in sindromi specifiche.



- **Movimenti oculari:** deviazioni orizzontali toniche o cloniche, clonie palpebrali;
- **Movimenti oro-linguali:** suzione;
- **Movimenti artuali:** nuoto, pedalaggio;
- **Crisi di apnea;**
- **Crisi cloniche focali o multifocali** (erratiche);
- **Crisi toniche:** posture di decorticazione o di decerebrazione; sono causate di solito da un'emorragia intraventricolare (nei prematuri) ed hanno una cattiva prognosi;
- **Crisi miocloniche massive:** hanno anch'esse una cattiva prognosi, perché sono espressione di un'encefalopatia mioclonica precoce.

Movimenti involontari anormali

MIOCLONIE:

• Contrazioni muscolari involontarie, rapide e brevi, durano frazioni di secondo, con effetto motorio vario: non producono spostamento, se interessano soltanto un piccolo muscolo di un grosso segmento corporeo, viceversa, se interessano un piccolo muscolo di un piccolo segmento oppure un grosso muscolo, producono movimenti bruschi = Scossa Mioclonica.

Da un punto di vista fisiopatologico, una mioclonia esprime la scarica sincrona di un gruppo di motoneuroni periferici e può dipendere da una disfunzione dei sistemi di moto situati tra la corteccia motoria e i motoneuroni stessi: la presenza di mioclonie quindi ha scarso valore localizzatorio.



Electrophysiologic Phenomenon

- Positive Myoclonus
 - contraction of a group of muscles
 - lasting < 300 msec

- Negative Myoclonus (asterixis)
 - sudden relaxation of a group of muscles



Eziologia delle sindromi miocloniche

SINDROMI MIOCLONICHE ESSENZIALI

- **Mioclono notturno di Simmonds (spesso associato a Restless Syndrome).**
- **Mioclono essenziale familiare benigno (autosomico dominante).**
- **Malattia dei sussulti “sursauts”**

SINDROMI MIOCLONICHE “Corticali” NELLE EPILESSIE

- **Epilessie miocloniche idiopatiche**
- **Epilessie miocloniche progressive**
- **Epilessie parziali continue**



LE SINDROMI EPILETTICHE

- Epilessie generalizzate
- Benigne
 - Piccolo Male puro
 - Piccolo Male mioclonico
 - Grande male “primario”
- Maligne
 - Sindrome di West
 - Sindrome di Lennox-Gastaut
 - Altre forme



- Intermedie
- Piccolo Male con Grande Male abituale
- Piccolo Male intermediario
- Assenze miocloniche
- Epilessie miocloniche criptogenetiche infantili
- Epilessie Parziali
- Epilessia con parossismi rolandici
- Epilessie parziali organiche
 - con crisi elementari (EPE)
 - con crisi complesse (EPC)
 - con crisi secondariamente generalizzate (EPSG)



PROGNOSI DELLE EPILESSIE

- Epilessie benigne
 - Piccolo Male puro
 - Piccolo Male mioclonico
 - Grande Male primario
 - Epilessia con parossismi rolandici (EPR)
- Epilessie maligne
 - Sindrome di West
 - Sindrome di Lennox-Gastaut
 - Altre encefalopatie epilettiche infantili



- **Epilessie a prognosi “Intermedia”**
 - Epilessie parziali (esclusa l’EPR)
 - Epilessie generalizzate “intermediarie”
 - Piccolo Male con Grande Male abituale
 - Piccolo Male “intermediario”
 - Assenze miocloniche
 - Epilessia mioclonica infantile criptogenetica



Convulsioni febbrili

- Colpiscono circa il 3% dei bambini minori di 5 anni,
- Si manifestano soprattutto nel corso del secondo anno. Sono precipitate dalla febbre alta (sopra i 39°C), di qualunque natura. Nel 30% dei casi esiste una predisposizione familiare.
- Riguardo alla semeiologia se ne distinguono due tipi:



• **Convulsioni febbrili**

- **CF semplici** (80% dei casi): crisi tonico-cloniche generalizzate di breve durata (circa un minuto);
- **CF gravi** (20%); crisi parziali motorie, emicorpali, di lunga durata (oltre 15 minuti), con paralisi post-critica transitoria (paralisi di Todd).
- Talora la crisi si prolunga per ore, realizzando uno stato di male emiconvulsivo con emiplegia (*sindrome* HH=Hemiconvulsion-Hemiplegia).

TABELLA 2.11

Epidemiologia dell'epilessia: studi di popolazione sulla frequenza dell'epilessia dopo crisi febbrili

Autore	Numero casi di crisi febbrili	Periodo medio d'osservazione (anni)	Susseguente epilessia	
			N. casi	%
Van den Berg, Yerushalmy, 1969	254	3,2	8	3,1
Stanhope <i>et al.</i> , 1972	236	Retrospettivo	7	3,0
Nelson, Ellenberg, 1976	1706	7,0	51	3,0
Tsuboi, 1984	1407	3,0	37	2,6
Annegers <i>et al.</i> , 1987	687	18,0	34	5,0

TABELLA 2.12

Epidemiologia dell'epilessia: frequenza dell'epilessia dopo crisi febbrili in una coorte di 40.912 nati vivi seguiti fino all'età di 7 anni

	N. casi	Epilessia		RR
		N. casi	%	
<i>Bambini senza crisi febbrili</i>	39.179	199	0,5	
<i>Bambini con crisi febbrili</i>	1.733	36	2,1	4,2
– con crisi febbrili semplici;	1.391	21	1,5	3,0
– con crisi febbrili complesse:	342	15	4,3	8,6
– durata > 15 minuti;	96	3	3,1	6,2
– più di una crisi in 24 ore;	190	8	4,2	8,4
– con segni focali.	56	4	7,1	14,2

Fonte: Nelson, Ellenberg, 1976.



• Convulsioni febbrili

- Evoluzione: in circa 1/3 dei casi le CF recidivano una o più volte, fino ai 5 anni. Nella grande maggioranza dei casi, le CF non hanno sequele; solo nel 4% dei casi ad esse ha seguito un'epilessia, con latenza di mesi od anni.
- L'epilessia che compare dopo le CF ha due meccanismi patogenetici:
- ***Epilessia idiopatica***: Piccolo Male, EPR, GM dell'adolescente, ecc... Le CF non ne sono la causa, ma segnalano semplicemente una predisposizione all'epilessia idiopatica.



• **Convulsioni febbrili**

Epilessia sintomatica: crisi parziali (soprattutto del lobo temporale), talora associata a difetti mentali e neurologici (emiplegia). Secondaria alla lesione, indotta dalla **Sindrome Febbrile** (*sindrome* HHE, dove “E” indica l’epilessia successiva all’Emiconvulsione-Emiplegia).

- ***Trattamento*** delle CF si distinguono due momenti:
- ***Terapia dell’attacco***: va fatta in ogni caso in cui le convulsioni si prolungano oltre alcuni minuti e serve a bloccarle.

• **Convulsioni febbrili**

- ***Terapia dell'attacco*** Diazepam (0.5 mg/kg) o Clonazepam (0.05 mg/Kg) per via venosa o rettale (siringa con sondino).
- Se la convulsione non si interrompe, occorre ricovero in terapia intensiva: barbiturici per via venosa e controllo della funzione respiratoria.
- ***Profilassi delle ricadute:***
- *Acuta:* in occasione degli episodi febbrili, per impedire la comparsa delle convulsioni: abbassare la temperatura.
- *Cronica-* Indicata nei bambini che hanno presentato la prima CF prima dei due anni, va proseguita fino al superamento di tale età. Somministrazione orale di Fenobarbital



CRISI EPILETTICHE OCCASIONALI

- **METABOLICHE**
- Ipocalcemia
- Ipoglicemia
- Carenza di piridossina
- Stati di ipo-osmolarità plasmatica (meno di 360 mosm/kg)
 - iatrogene
 - ipersecrezione di ADH
 - dipsomania
- Stati di iperosmolarità (più di 330 mosm/kg)
- Malattie viscerali



• Crisi epilettiche occasionali

• TOSSICHE

- Alcol
- Farmaci

• STRUTTURALI

- Vascolari
 - Infarti cerebrali
 - Emorragie cerebrali
 - Encefalopatia ipertensiva
 - Coma post-anossico
 - Encefalopatie ischemiche multifocali
- Infiammatorie
- Traumi cranici



- **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

- Crisi epilettiche in rapporto con *aggressioni cerebrali acute*, di varia natura:
 - Febbrile,
 - Metabolica,
 - Tossica,
 - Strutturale).
- Data l'etiologia, non hanno tendenza alla ripetizione spontanea, ma restano di regola degli *eventi isolati* nella vita del malto, che non può quindi essere considerato un "epilettico".



- **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

- **Crisi epilettiche occasionali**: di solito semeiologia motoria (convulsioni focali, emicorporali o generalizzate);
- Possono essere uniche o ripetersi a brevi intervalli nel corso della stessa giornata, fino a realizzare uno stato di male epilettico.
- Possono manifestarsi in forma pura, ma talora si inseriscono nel contesto di una sindrome cerebrale focale (per esempio: emiplegia) o diffusa (disturbi della coscienza, deficit neurologici multifocali).



- **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

- *Forme metaboliche*
- *Carenza di piridossina*
- Rara causa di crisi epilettiche, limitate al periodo neonatale. Se ne distinguono due varietà:
 - crisi piridossino-sensibili, rapidamente controllate dalla vitamina B6;
 - crisi piridossino-dipendenti, che richiedono la somministrazione prolungata di alte dosi di piridossina.



• Crisi epilettiche isolate e occasionali

• *Ipocalcemia*

- Nei neonati: causata da disturbo funzionale del metabolismo del calcio;
- Nei bambini e negli adulti: secondaria a:
 - -ipoparatiroidismo,
 - -rachitismo,
 - -steatorree,
 - -nefropatie con perdita di calcio.
- Le manifestazioni neurologiche compaiono quando la calcemia scende sotto i 7mg/100ml.
- Possono consistere in crisi convulsive o in crisi tetaniche. Entrambe cedono alla somministrazione di calcio per via venosa.



• Crisi epilettiche isolate e occasionali

- *Ipoglicemia*
- Nei neonati: disturbo funzionale del metabolismo del glucidico;
- Negli adulti: di solito eccesso di insulina esogena nel trattamento del diabete, più raramente ad una eccessiva secrezione di insulina (adenomi pancreatici, sarcomi retroperitoneali).
- Crisi ipoglicemiche espresse con fenomeni convulsivi, depressione della coscienza (fino al coma) o difetti neurologici a focolaio (pseudo-ictus).



- **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

Ipoglicemia

- Vanno trattate urgentemente con la somministrazione di glucosio ipertonico per via venosa.
- L'urgenza è giustificata dal fatto che l'ipoglicemia può causare danni cerebrali irreversibili perché, in difetto di glucosio, i neonati ricavano l'energia dalla demolizione delle proteine e dei lipidi strutturali.



• Crisi epilettiche isolate e occasionali

Ipo-osmolarità plasmatica

- **Osmolarità plasmatica sotto 260mOsm/Kg**: quadro di «intossicazione da acqua» cerebrale: depressione della coscienza (confusione, delirio, stupore), crisi convulsive ripetute fino allo stato di male; possibile esito mortale. Cause principalmente iatrogene:
 - «**Iponatremia diluizionale**» (*eccessivo apporto di acqua ma non di sali, dopo abbondante perdita di entrambi per vomiti o diarree*),
 - **Abuso di diuretici tiazidici,**
 - **Emodialisi troppo rapida** (*cala rapidamente la concentrazione plasmatica di urea, mentre resta alta quella cerebrale: si crea un gradiente osmotico, che attrae l'acqua nel cervello*). - Più raramente: **Ipersecrezione di ADH** (*primitiva o secondaria a traumi cranici, tumori ipotalamici, tumori polmonari secernenti tale ormone, neuropatie periferiche con disautonomia*), -
 - **Eccessivo apporto di liquidi in corso di dipsomania** (episodi di sete compulsiva che compaiono in malati mentali o etilisti cronici).



- **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

- ***Iper-osmolarità plasmatica***
- Quando l'osmolarità plasmatica supera 330 mOsm/Kg si realizza il quadro della «disidratazione cerebrale», clinicamente simile all'intossicazione da acqua.
- Le cause più comuni sono il diabete insipido, le diarree infantili, le gravi ustioni e il diabete mellito (coma iperosmolare non chetosico, dovuto all'estrema iperglicemia: oltre 10gr/litro).



• Crisi epilettiche isolate e occasionali

• *Malattie viscerali*

- Insufficienza renale: le crisi epilettiche sono comuni, assumono l'aspetto di mioclonie massive o convulsioni tonico-cloniche generalizzate. Più rare sono le manifestazioni epilettiche in corso di insufficienza epatica o respiratoria.

• *Forme tossiche*

• *Alcool*

- Gli alcolisti cronici possono presentare crisi convulsive quando bevono eccessivamente (*“ebbrezza convulsiva”*) o quando smettono improvvisamente di bere (*“crisi da sospensione”*).



- **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

- Le crisi occasionali degli alcolisti vanno tenute distinte dalla vera ***epilessia alcolica***:

Crisi non in stretto rapporto con l'abuso o la sospensione dell'alcol, e

Crisi facilitate dell'alcol, che compaiono in soggetti epilettici (di solito con Grande Male del risveglio), in rapporto con occasionali stravizi.



- **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

- ***Farmaci***

- Causano crisi epilettiche occasionali:
- **antidepressivi triciclici,**
- **analettici cardio-respiratori** (aminofillina, teofillina, canfora, coramina, cardiazol),
- **penicillina ad alte dosi** anche per via parenterale,
- **antiblastici**
- **ciclosporina,**



- **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

- **Forme strutturali**

- *Vascolari*

- *Gli infarti cerebrali*

- Si accompagnano a crisi epilettiche in circa 5-10% dei casi; crisi di solito inaugurali, hanno semeiologia motoria (*in 1/3 dei casi si osserva uno stato di male parziale o emicorporale*).

- *Le emorragie cerebrali*

- Si associano a crisi convulsive (di solito generalizzate) in circa 15% dei casi; il loro significato prognostico è sfavorevole.



- **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

- ***Encefalopatia ipertensiva***: crisi epilettiche sono frequenti e si associano a altri elementi del quadro clinico: disturbi della coscienza, deficit neurologici multifocali, cefalea e talora papilledema.
- ***Coma post-anossico*** (da arresto cardiaco o respiratorio): crisi convulsive (mioclonie bilaterali, crisi di Grande Male) sono frequenti ed hanno un cattivo significato prognostico.



• **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

• *Inflammatorie*

- Tutti i processi infiammatori acuti dell'encefalo:
- Encefaliti,
- Meningiti,
- Ascessi,
- Tromboflebiti
- possono manifestarsi con crisi epilettiche, di regola inserite in un ricco contesto clinico, comprendente: depressione della coscienza, difetti neurologici multifocali, segni di "irritazione" meningeale, febbrile.



- **Crisi epilettiche isolate e occasionali**

- ***Traumatiche***

- Nella prima settimana dopo un trauma cranico possono manifestarsi crisi epilettiche dette “precoci”.
- Esse aumentano di circa 6 volte il rischio di epilessia post-traumatica tardiva, rispetto ai traumi cranici con sola amnesia di durata superiore alle 24 ore.



DIAGNOSI

-
- *Diagnosi differenziale*
- **Epilessia:** deve essere differenziata da numerose altre condizioni, che si esprimono con crisi cerebrali ricorrenti (caratterizzate, cioè dalla presenza di almeno uno dei fenomeni: perdita della coscienza, disturbi psichici, motori, sensitivi, sensoriali o vegetativi).
- Elenco delle *crisi cerebrali non epilettiche* molto lungo; per ricordare solo quelle più comuni citiamo: *le sincopi, le crisi psicogene, le crisi narcocataplettiche, le “aure” dell’emicrania, gli accessi ischemici transitori ed i fenomeni parossistici del sonno (enuresi, pavor e sonnambulismo).*



- **DIAGNOSI**
- Buona anamnesi è sufficiente per fare la diagnosi differenziale; nei casi dubbi, la diagnosi sarà consentita dagli esami complementari (EEG, ECG con prove di stimolazione dei riflessi neurovegetativi, ecc..) e dall'osservazione longitudinale.
- *Diagnosi positiva*
- La diagnosi positiva di epilessia si fonda principalmente sulla clinica, che rivela crisi cerebrali ricorrenti, con caratteri semeiologici particolari.



• **DIAGNOSI**

- Fondamentale ottenere un'accurata descrizione delle crisi dal malato o dai famigliari.
- L'EEG deve essere usato in stretta connessione con la clinica.
- Se il malato presenta crisi di sospetta natura epilettica, il riscontro di anomalie “specifiche” nell'EEG di routine conferma la diagnosi,
- ma la normalità dell'esame non la esclude (almeno 10% degli epilettici hanno tracciati ripetutamente normali).



DIAGNOSI

- In assenza di crisi, il riscontro di anomalie epilettiche nell'EEG non autorizza a fare diagnosi di epilessia: esse si osservano nel 2% dei malati neurologici non epilettici, nel 3-5% dei bambini normali e in percentuali ancora maggiori in alcune patologie (foci rolandici nei bambini con emicrania, foci occipitali nei soggetti con gravi difetti visivi).
- Se l'EEG di routine è normale, si può cercare di *attivarlo*, ricorrendo alla *privazione da sonno* o eseguendo la registrazione *durante il sonno*.



DIAGNOSI

- Può essere necessaria una registrazione di tutto il sonno notturno o può essere sufficiente registrare il malato durante un sonnellino diurno, fisiologico (“nap” pomeridiano) o indotto da privazione ipnica (**EEG da Deprivazione di Sonno**) o da mezzi farmacologici.
- Per registrare le *crisi* si può ricorrere a metodiche particolari:
- **Registrazioni poligrafiche** prolungate, con cui, oltre all’EEG, vengono valutati altri parametri fisiologici (EMG, respiro, frequenza cardiaca, ecc..).

Crisi Epilettica e Crisi Sincopale

Tabella 27.3 - Criteri diagnostici differenziali fra crisi epilettica e crisi sincopale.

	Crisi epilettica	Crisi sincopale
Fattori precipitanti	rari	frequenti (*)
Posizione del soggetto	indifferente	eretta
Pallore e sudorazione	inusuali	costanti
Esordio	improvviso	graduale
Traumi da caduta	relativamente frequenti	rari
Scosse cloniche agli arti	comuni	rare
Incontinenza sfinterica	comune	rara
Durata perdita di coscienza	minuti	secondi
Confusione post-accessuale	comune	rara
Recupero	spesso lento	graduale
Frequenza delle crisi	talora elevata	bassa
Alterazioni EEG durante la crisi	presenti (**)	presenti (**)
Prolattinemia	aumentata	invariata

(*) Luoghi affollati, circostanze stressanti, digiuno, ecc.

(**) In ambedue i casi, ma con caratteristiche diverse.

- ***METODICHE PARTICOLARI
REGISTRAZIONE EEG***

- *Registrazioni in telemetria*, che consentono al malato di muoversi liberamente per l'ospedale, svolgendo comuni operazioni quotidiane;
- *registrazione simultanea dell'EEG e del malato, mediante TV a circuito chiuso VIDEO-EEG*): con tale metodica è possibile ottenere una documentazione EEG-clinica della crisi, che viene fissata su nastro e può essere analizzata in tutti i dettagli.



• *Diagnosi etiologica*

- **Esami importanti:** RM/TAC, consentono di identificare le lesioni epilettogene progressive, come i tumori e le malformazioni arterovenose.
- Nelle **epilessie primarie** la RM è, per definizione, normale, ma lo è anche in molti casi di epilessia secondaria, identificabili come tali in base all'anamnesi e al contesto clinico-evolutivo.
- Nelle **epilessie secondarie** a lesioni non progressive (esiti di infiammazioni, traumi, ictus, ecc..), la RM rivela di solito anomalie parenchimali non specifiche, come atrofie (focali o diffuse), cisti poroencefaliche o calcificazioni.



Crisi Epilettica e Crisi Psicogena

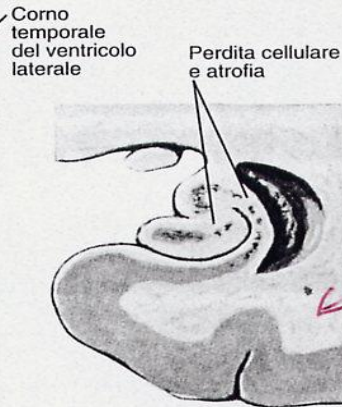
	Crisi epilettica	Crisi psicogena
Esordio	improvviso	talora graduale
Scatenamento da suggestione	raro	frequente
Protezione manuale della faccia al momento della caduta	rara	frequente
Cianosi	comune	rara
Morsicatura della lingua e altri traumi	comuni	inusuali
Movimenti asincroni degli arti	rari	comuni
Inarcamento del dorso con avanzamento della pelvi	raro	comune
Movimenti di rotolamento del corpo	rari	comuni
Resistenza ai tentativi di mobilitazione passiva degli arti e di apertura degli occhi	inusuale	comune
Conservazione della coscienza in caso di attacco prolungato	rara	comune
Durata	secondi o minuti	qualche decina di minuti
Sonnolenza o confusione post-accessuale	usuale	spesso assente
Fenomenologia della crisi	stereotipata	variabile
Alterazioni EEG durante la crisi	quasi sempre	quasi mai



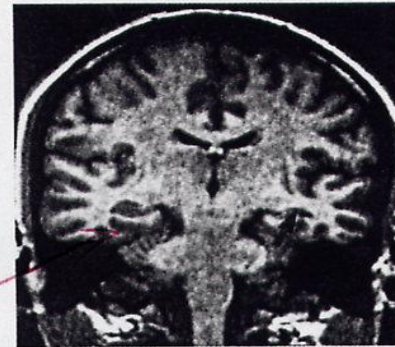
Neuroimaging



Lobo temporale mesiale normale



Sclerosi temporale mesiale
(atrofia dell'ippocampo)



MRI. Sclerosi temporale mesiale

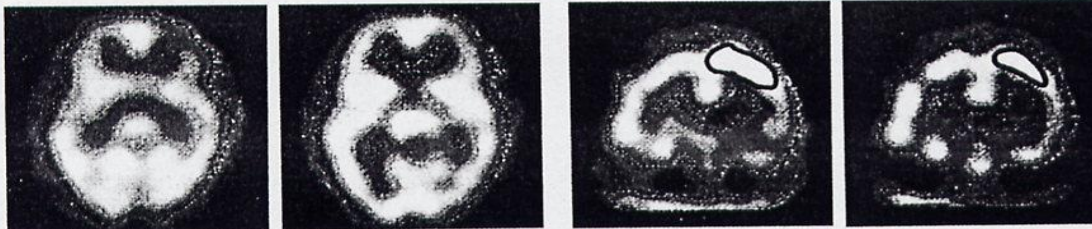
JOHN A. CRAIG MD
©CIBA-GEIGY

Scansioni PET



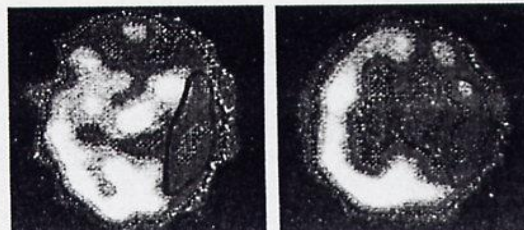
Lo studio interaccessuale mostra aree di ipometabolismo* nel lobo temporale di pazienti con epilessia del lobo temporale

Scansioni SPECT



Lo studio interaccessuale (basale) mostra un flusso di sangue simmetrico

Lo studio nel corso dell'accesso in un paziente con epilessia del lobo frontale mostra un flusso sanguigno frontale aumentato*



Lo studio postaccessuale in un paziente con epilessia del lobo temporale, mostra un flusso sanguigno temporale diminuito*

*Aree di interesse cerchiato in rosso



Terapie

**“Durante l’accesso...
ci si comporti con delicatezza
e non si infranga la resistenza del
malato con violenza”.**

***Sorano di Efeso, medico nella
prima metà del II secolo d.C., a
Roma e Alessandria***



OBIETTIVI DELLA TERAPIA

- **Scomparsa delle crisi**
- **Assenza di effetti collaterali**
- **Integrazione sociale**
- **Prevenzione o eliminazione di disturbi psichici**
- **Abitudini di vita normali e regolari**
- **Se indicato, sospensione della terapia dopo un periodo adeguato evitando recidive di crisi**



Comportamento terapeutico

- **Diagnosi sicura**
- **Indagini adeguate ad accertare le cause dell'epilessia**
- **Concordanza tra medico e paziente circa gli obiettivi del trattamento**
- **Indicazione certa al trattamento**
- **Utilizzo (almeno inizialmente) di una monoterapia**
- **Scelta del farmaco e posologia individualizzate sulla base delle caratteristiche del paziente**
- **Intervalli di somministrazione adeguati**
- **Ricorso al monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci solo quando indicato**
- **Utilizzo precoce di presidi terapeutici complementari**
- **Valutazione a intervalli regolari dell'efficacia terapeutica**
- **Abitudini di vita regolari**



TERAPIA MEDICA

- Come regola generale, è opportuno iniziare la terapia *con un solo farmaco*:
- **Monoterapia**
 - spesso sufficiente a controllare le crisi,
 - più semplice da gestire (se manca l'effetto terapeutico, basta aumentare la dose, se compaiono effetti tossici, basta ridurla),
 - causa più raramente effetti secondari.

Tabella 71.8: Farmaci antiepilettici utilizzati in Nord America, Europa e Giappone

Farmaco	Assorbimento	Legame proteico (%)	Emivita di eliminazione (ore)	Via di eliminazione	Dose iniziale nell'adulto (mg)	Dose di mantenimento nell'adulto (range in mg)	N° di dosi giornaliere	Concentrazione plasmatica ottimale del farmaco (range µg/ml)
Carbamazepina	Lento	70-80	8-24	Epatica	200	400-2.000	1-4 ^a	6-12
Etosuccimide	Rapido	0	20-60	Epatica	500	500-2.000	1 o 2	40-100
Felbamato	Rapido	22-25	20-23	90% renale	400-800	2.800-4.800	2-4	Non definita
Gabapentin	Dose-correlato	0	5-7	Renale	300	1.200-2.400	3-4	Non definita
Lamotrigina	Rapido	54	25 ^c	Epatica	25-50 ^b	Fino a 700 ^b	2	Non definita
Oxcarbazepina	Rapido	40	8-24	Epatica	600	1.200-2.400	2-3	Non definita
Fenobarbital	Lento	48-54	72-144	Epatica	60	60-250	1 o 2	10-40
Fenitoina	Lento	90-93	9-40	Epatica	200	100-700	1 o 2	10-20
Primidone	Rapido	20-30	4-12	Epatica	250	250-1.500	1 o 2	5-12 ^d
Tiagabina	Rapido	96	6-8	Epatica	4-8	32-56	3-4	Non definita
Topiramato	Rapido	10-20	20-24	70% renale	50	400-1.000	2	Non definita
Acido valproico	Rapido	88-92	7-17	Epatica	500	500-3.000	2 o 3	50-100 ^e
Vigabatrin	Rapido	Minimo	4-8 ^f	Renale	1.000	Fino a 3 g	2	Non definita
Zonisamide	Rapido	38-40	50-68	Epatica	100-200	400-600	2	Non definita

^a Necessarie solo una o due somministrazioni giornaliere con le preparazioni a rilascio prolungato.

^c Con induttori enzimatici, 12-14 ore; con acido valproico, 60 ore.

^b Con acido valproico, 25 mg a giorni alterni; aumentare di 25 mg/die ogni 1-2 settimane. La dose di mantenimento è 100-150 mg/die.

^d Livelli di fenobarbital 20-40 µg/ml.

^e Valori comunemente pubblicati, ma molti pazienti tollerano livelli più alti senza effetti collaterali evidenti.

^f L'effettiva durata d'azione è più prolungata per inibizione irreversibile della γ -acido aminobutirrico-transaminasi.

Fonte: riprodotta con il permesso da MJ Brodie, MA Dichter. *Antiepileptic drugs*. N Engl J Med 1996; 334:168-175, e da MA Dichter, MJ Brodie. *New antiepileptic drugs*. N Engl J Med 1996; 334:1583-1590.

Tabella 27.4 - Meccanismi d'azione, indicazioni e dosaggio pro die nell'adulto degli AED in commercio (in ordine alfabetico).

AED	Prodotto	Confezioni	Canali ionici			Trasmittitori GLU-GABA	Crisi	Dose media mg-die ⁻¹	CpT µg·ml ⁻¹
			Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺				
1° Generazione									
Carbamazepina: CBZ	Carbamazepina TEVA Tegretol	cpr 200, 400 cpr 200, 400, scir	↓		N↓ (NMDA↓)		GM-P	600-1200	4-12
Etosuccimide: ESM	Tegretol CR Zarontin	cpr 200, 400 cps 250; scir	↓		T↓		PM	250-750	40-80
Fenitoina (Na⁺): PHT	Aurantin Dintoina	f (iv) 50 cpr 100	↓		N↓	GLU↓ GABA↑ (rilascio)	GM-P	200-400	10-25
Fenobarbital: PB	Comizial Gardenale Luminale Luminalette	cpr 50, 100 cpr 50, 100 cpr 50, 100 cpr 15			N↓	GABA _A ↑	GM-P	100-300	15-40
Fenobarbital (Na⁺)	Fenobarbital (Na ⁺)	f (im, iv) 100							
Barbexaclone¹: Maliasin	Maliasin	cf 25, 100						200-400	
Primidone²: PRM	Mysoline	cpr 250			N↓	GABA _A ↑	GM-P	500-750	4-10
Valproato: VPA	Sale di Na ⁺ : Depakin Depakin Chrono Sale di Mg ²⁺ : Depamag Amide: Depamide	cpr 200, 500, gt., fl (iv) 400-4 ml ⁻¹ cpr 300; sol 10% cpr 300	↓		(T↓)	GABA-T↓ (GAD ₆₅ ↑) =GABA↑ SSADH↓ =GHB↓ GABA _A ↑	GM-P-PM M	600-1200	40-80
Clobazepam: CLB	Frisium	cps 10				GABA _A ↑	P -EC-ER (aggiuntivo)	10-30	—
Clonazepam: CZP	Rivotril	cpr 0,5-2; gt 0,25%				GABA _A ↑	GM-M (aggiuntivo)	1,5-6	—
2° Generazione									
Felbamato: FBM	Taloxa	cpr 400, 600	↓		L NMDA↓ L-P/Q (α2δ) ↓	GABA _A ↑	GM-M-P LG	1200-3600	—
Gabapentin: GBP	Neurontin	cpr 100, 300, 400			K ⁺ _{ATP} ↑ (L), N ↓	GAD65 ↑ ? =GABA↑	GM-P	900-1200	—
Lamotrigina³: LTG	Lamictal	cpr 5, 25, 50, 100, 200	↓			GLU↓ GABA↑ (rilascio) ?	GM-P-PM	100-200 200-400*	—
Levetiracetam: LVT	Keppra	cpr 500, 1000			L, N ↓		GM-P	1000-3000	—
Oxcarbazepina: OXC	Tolep	cpr 300, 600	↓		N↓ (NMDA↓)		GM-P	900-3000	—
Tiagabina: TGB	Gabitril	cpr 5, 10, 15				GAT1↓ =GABA↑	GM-P	15-30 30-70**	—
Topiramato: TPM	Topamax	cpr 25, 50, 100 cps 15, 25	↓		AMPA/Ka↓	GABA _A ↑ ?	GM-P	200-400	—
γ-vinil-GABA: VGB	Sabril	bust 500 cpr 500				GABA-T↓ =GABA ↑	GM-P-W	1500-3000	—

¹ È il sale fra PB e 1-propilexedrina, contenente in peso il 60% di PB.

² È un analogo del PB a tutti gli effetti e viene dosato sia come tale che come PB (metabolita).

³ Le dosi più alte* riguardano la LTG in in associazione ad AED induttori enzimatici.

ABBREVIAZIONI. AMPA/Ka= recettori-ionofori (Na⁺/Ca²⁺) al glutammato; **Canali ionici V-dipendenti**: Na⁺ (inattivanti e non inattivanti); K⁺_{ATP} presinaptici (attivati da ATP e glibenclamide); Ca²⁺ tipo L= pre e postsinaptici (alta soglia, "long-lasting", bloccati da diidropiridine), N= presinaptici (alta soglia, "transient", bloccati da ω-conotossina GVIA), P/Q= presinaptici (come N, bloccati da ω-agatossina IVA); T= postsinaptici (bassa soglia, bloccati da Ni²⁺, etosuccimide, mibefradil); CpT= concentrazione plasmatica terapeutica; EC= epilessia catameniale; ER= epilessia riflesse; GABA= ac. γ-amino-butirrico; GAD₆₅= enzima presinaptica GABA-sintetico; GABA_A= recettore GABA_A/Cl⁻; GABA-T= GABA-transaminasi (neuronale e gliale); (GABA→SSA, succinico-semialdeide); GAT1= cotrasportatore GABA/NaCl neuronale (*reuptake*); GHB= γ-idrossibutirrato; GLU= glutammato; GM= crisi generalizzate tonico-cloniche tipo Grande Male; LG= S. di Lennox-Gastaut; M= crisi generalizzate miocloniche; P= crisi focali; PM= crisi generalizzate tipo Piccolo Male-assenza; SSADH= succinico-semialdeide deidrogenasi; W= sindrome di West.

Tabella 71.8: Farmaci antiepilettici utilizzati in Nord America, Europa e Giappone

Farmaco	Assorbimento	Legame proteico (%)	Emivita di eliminazione (ore)	Via di eliminazione	Dose iniziale nell'adulto (mg)	Dose di mantenimento nell'adulto (range in mg)	N° di dosi giornaliere	Concentrazione plasmatica ottimale del farmaco (range µg/ml)
Carbamazepina	Lento	70-80	8-24	Epatica	200	400-2.000	1-4 ^a	6-12
Etosuccimide	Rapido	0	20-60	Epatica	500	500-2.000	1 o 2	40-100
Felbamato	Rapido	22-25	20-23	90% renale	400-800	2.800-4.800	2-4	Non definita
Gabapentin	Dose-correlato	0	5-7	Renale	300	1.200-2.400	3-4	Non definita
Lamotrigina	Rapido	54	25 ^c	Epatica	25-50 ^b	Fino a 700 ^b	2	Non definita
Oxcarbazepina	Rapido	40	8-24	Epatica	600	1.200-2.400	2-3	Non definita
Fenobarbital	Lento	48-54	72-144	Epatica	60	60-250	1 o 2	10-40
Fenitoina	Lento	90-93	9-40	Epatica	200	100-700	1 o 2	10-20
Primidone	Rapido	20-30	4-12	Epatica	250	250-1.500	1 o 2	5-12 ^d
Tiagabina	Rapido	96	6-8	Epatica	4-8	32-56	3-4	Non definita
Topiramato	Rapido	10-20	20-24	70% renale	50	400-1.000	2	Non definita
Acido valproico	Rapido	88-92	7-17	Epatica	500	500-3.000	2 o 3	50-100 ^e
Vigabatrin	Rapido	Minimo	4-8 ^f	Renale	1.000	Fino a 3 g	2	Non definita
Zonisamide	Rapido	38-40	50-68	Epatica	100-200	400-600	2	Non definita

^a Necessarie solo una o due somministrazioni giornaliere con le preparazioni a rilascio prolungato.

^c Con induttori enzimatici, 12-14 ore; con acido valproico, 60 ore.

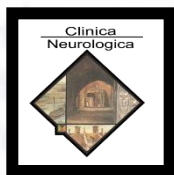
^b Con acido valproico, 25 mg a giorni alterni; aumentare di 25 mg/die ogni 1-2 settimane. La dose di mantenimento è 100-150 mg/die.

^d Livelli di fenobarbital 20-40 µg/ml.

^e Valori comunemente pubblicati, ma molti pazienti tollerano livelli più alti senza effetti collaterali evidenti.

^f L'effettiva durata d'azione è più prolungata per inibizione irreversibile della γ-acido aminobutirrico-transaminasi.

Fonte: riprodotta con il permesso da MJ Brodie, MA Dichter. *Antiepileptic drugs*. N Engl J Med 1996; 334:168-175, e da MA Dichter, MJ Brodie. *New antiepileptic drugs*. N Engl J Med 1996; 334:1583-1590.





Errori terapeutici evitabili

- Elenco dei più comuni errori terapeutici che possono verificarsi nel trattamento di pazienti affetti da epilessia.
 - Ricorrere ad una terapia di combinazione con più farmaci, senza che la risposta alla monoterapia sia stata valutata alla dose massima tollerata.
 - **Scegliere preferenzialmente determinati farmaci**, in assenza di studi controllati che abbiano dimostrato scientificamente la loro efficacia



Errori terapeutici evitabili

- **Misurare ripetutamente la concentrazione plasmatica del farmaco** in pazienti ben controllati e senza indicazione clinica
- **Eseguire indagini di laboratorio in assenza di una indicazione clinica** e senza rilevanza terapeutica
- **Mantenere una posologia elevata in assenza di una chiara riduzione** della frequenza delle crisi



Comportamento terapeutico

- Diagnosi sicura
- Indagini adeguate ad accertare le cause dell'epilessia
- Concordanza tra medico e paziente circa gli obiettivi del trattamento
- Indicazione certa al trattamento
- Utilizzo (almeno inizialmente) di una monoterapia
- Scelta del farmaco e posologia individualizzate sulla base delle caratteristiche del paziente
- Intervalli di somministrazione adeguati
- Ricorso al monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci solo quando indicato
- Utilizzo precoce di presidi terapeutici complementari
- Valutazione a intervalli regolari dell'efficacia terapeutica
- Abitudini di vita regolari

TERAPIA MEDICA

- I principali farmaci antiepilettici “storici” (FAE) sono cinque:
 - ***fenobarbital, FB*** crisi generalizzate
 - ***fenitoina, FT*** crisi generalizzate e parziali
 - ***carbamazepina, CBZ*** crisi parziali
 - ***etosuccimide ETS*** assenze.
 - ***valproato. VPA*** crisi generalizzate e parziali
- Con i primi tre si possono trattare circa il 90% degli epilettici, affetti da crisi parziali o di Grande Male;
- VPA e soprattutto ETS sono indicati essenzialmente nella cura delle assenze.



Fig. 3.7 *Ipertrofia
gengivale secondaria a
terapia con fenitoina.*



- **Fenobarbitale** **Gardenale® Luminal®**: riduce eccitabilità neuronale attraverso aumento conduttanza al cloro. Inoltre attenua la neurotrasmissione mediata da aminoacidi eccitatori.
- **Carbamazepina** **Tegretol®** = blocco canali Na^+ voltaggio dipendenti; azione simile la **Oxcarbazepina** **Tolep®**
- **Valproato** **Depakin®** : potenziamento inibizione GABAergica; blocco canali Na^+ voltaggio dipendenti; aumento conduttanza al potassio; attenuazione neurotrasmissione mediata da trasmettitori eccitatori; inibizione liberazione di gamma-idrossi butirato.



Principali antiepilettici “tradizionali”

- Etosuccimide **Zarontin®** : blocco canali Ca^{++} tipo T a livello nuclei talamici.
- Fenitoina **Dintoina®** : blocco canali Na^+ voltaggio dipendenti. ®
- Benzodiazepine: **Valium®**, **Rivotril®**, **Frisium®** = interazione recettori specifici associati al recettore GABA_A



Farmaci per il trattamento dell'epilessia

- Tipo di crisi
- **Parziale**
- Semplice e parziale complessa, secondaria generalizzata tonico-clonica
- **Generalizzata**
- Assenza tipica e atipica
- Mioclonia
- Tónico-clonica
- Atonica

- Farmaco di prima linea
- **Parziale**
- **Carbamazepina, fenitoina**
- **Generalizzata**
- Etosuccimide, acido valproico, fenobarbital
- Acido valproico
- Acido valproico, fenitoina
- Acido valproico, felbamato



Altri antiepilettici «nuovi»

- **Felbamato:** attenua azione amminoacidi eccitatori
- **Levetiracetam Keppra®** sembra interferire con una proteina (la proteina 2A della vescicola sinaptica) che si trova nello spazio sinaptico e interviene nel rilascio di trasmettitori chimici dalle cellule nervose.
- **Topiramato Topamax®** incentiva i canali per il cloro attivati dal GABA. Inoltre inibisce la trasmissione neuroeccitatoria, attraverso l'azione sui recettori kainato e AMPA, ma non sui recettori NMDA.



Altri antiepilettici «nuovi»

Lamotrigina: blocco canali Na^+ voltaggio dipendenti

Lamictal® (avvio inibizione liberazione di aminoacidi eccitatori). Forse altri meccanismi

- **Gabapentin e Pregabalin:** probabile aumento transizione **Neurontin Lyrica®** azione GABAergica. Interazione con siti di legame specifici
- **Vigabatrin Sabril:** potenzia inibizione GABAergica: inibizione selettiva e irreversibile della GABA transaminasi, enzima deputato alla degradazione del GABA

Altri ... anche in sperimentazione



MODALITA' D'IMPIEGO DEI PRINCIPALI FARMACI ANTIEPILETTICI

- Farmaci
 - Fenobarbital
 - Primidone
 - Difenilidantoina
 - Carbamazepina
 - Dipropilacetato
 - Etosuccimide
 - Benzodiazepine
- DOSE DI
MANTENIMENTO
(mg/KG/die) A<B
 - 2-6
 - 10-20
 - 4-12
 - 10-25
 - 20-30
 - 15-25



- FENOBARBITAL
- PRIMIDONE
- DIFENILIDANTOINA
- CARBAMAZEPINA
- DIPROPOLACETATO
- ETOSUCCIMIDE
- BENZODIAZEPINE

- Tempo per lo “steady- state” (Giorni) $A < B$
- 15-30
- 15-30
- 5-10
- 3-5
- 3-4
- 6-20



- FENOBARBITAL
- PRIMIDONE
- DIFENILIDANTOINA
- CARBAMAZEPINA
- DIPROPILACETATO
- ETOSUCCIMIDE
- BENZODIAZEPINE

- RANGE TERAPEUTICO DEI LIVELLI PLASMATICI (microgr./ml)
- 15-40
- 15-40
- 10-25
- 6-12
- 40-100
- 40-80

FATTORI PREDITTIVI DI MANCATA RISPOSTA ALLA TERAPIA ANTIEPILETTICA

- Età di esordio (<2 anni)
- Frequenti crisi generalizzate
- Difficoltà nel raggiungere rapidamente un controllo delle crisi
- Presenza di lesioni cerebrali
- Presenza di una causa specifica delle crisi
- Gravi anomalie elettroencefalografiche
- Basso QI
- Assenze atoniche atipiche

Preparazioni contenenti una sola molecola; le molecole sono citate in ordine alfabetico

Barbesaclone	<i>Maliasin</i>	Confetti	25, 100 mg
Carbamazepina	<i>Tegretol</i>	Compresse	200, 400 mg
		Sciroppo	250 ml: 1 ml = 20 mg
		Compresse masticabili	100 mg
	<i>Tegretol CR</i>	Compresse	200, 400 mg
Etosuccimide	<i>Zarontin</i>	Capsule	250 mg
		Sciroppo	250 ml: 1 ml = 50 mg
Felbamato	<i>Taloxa</i>	Compresse	400, 600 mg
		Sospensione	600 mg/5 ml
Fenitoina sodica	<i>Dintoina</i>	Compresse rivestite	100 mg
	<i>Aurantin</i>	Fiale IV	50 mg/ml
Fenobarbitale	<i>Comizial</i>	Compresse	50, 100 mg
	<i>Gardenale</i>	Compresse	50, 100 mg
	<i>Luminale</i>	Compresse	100 mg
		Fiale IM	1 ml = 200 mg
	<i>Luminalette</i>	Compresse	15 mg
Fosfofenitoina disodica	<i>Proaurantin</i>	Fiale IV	2, 10 ml
Gabapentin	<i>Aclonium</i>	Capsule	100, 300, 400 mg
	<i>Neurontin</i>	Capsule	100, 300, 400 mg
Lamotrigina	<i>Lamictal</i>	Compresse	5, 25, 50, 100, 200 mg
Levetiracetam	<i>Keppra</i>	Compresse	500, 1.000 mg
Oxcarbazepina	<i>Trileptal</i>	Compresse divisibili	300, 600 mg
Primidone	<i>Mysoline</i>	Compresse	250 mg
Tiagabina	<i>Gabitril</i>	Compresse	5, 10, 15 mg
Topiramato	<i>Topamax</i>	Compresse rivestite	50, 100, 200 mg
Valproato di magnesio	<i>Depamag</i>	Compresse	200, 500 mg
		Soluzione orale	10 ml 10%
Valproato di sodio	<i>Depakin</i>	Compresse	200, 500 mg
		Soluzione orale	40 ml 20%: 1 ml = 200 mg
	<i>Depakin chrono</i>	Compresse rivestite	300, 500 mg
Vigabatrin	<i>Sabril</i>	Compresse	500 mg

Farmaco	Nome commerciale	Confezioni	Dosaggio
---------	------------------	------------	----------

Principali benzodiazepine utilizzate nel trattamento dell'epilessia

Clobazam	<i>Frisium</i>	Capsule	10 mg
Clonazepam	<i>Rivotril</i>	Compresse Gocce	0,5 e 2 mg 1 gtt = 0,1 mg
Diazepam	<i>Valium</i>	Fiale Capsule Gocce	10 mg/2 ml 2, 5 mg 1 gtt = 0,2 mg
	<i>Vatran</i>	Soluzione iniettabile Compresse Sciroppo	20 mg/2,5 ml, 10 mg/2 ml 2, 5, 10 mg 1 ml = 0,4 mg
Nitrazepam	<i>Mogadon</i>	Compresse	5 mg

Lorazepam ..mg

Farmaci associanti più molecole ad azione antiepilettica (uso sconsigliato)

Buxamina- Fenobarbitale- Fenitoina sodica	<i>Gamibetal Complex</i>	Compresse	250 mg (GABA 250 mg, PB 50 mg, PHT 50 mg)
Fenitoina- Metilfenobarbitale- Fenobarbitale	<i>Metinal Idantoina L</i>	Compresse	0,15 g (PHT 50 mg, MPB 50 mg, PB 50 mg)



Farmaco di seconda linea

- **Parziale**
- Felbamato, gabapentin, lamotrigina, fenobarbital, primidone, acido valproico, oxcarbazepina, topiramato, levetiracetam,
- **Generalizzata**
- Acetazolamide, clonazepam, fenobarbital, primidone



Farmaco	Effetti più frequenti	Effetti rari ma importanti
BENZODIAZEPINE	Sedazione, sonnolenza, ridotte funzioni cognitive, ipercinesia e altri disturbi del comportamento (bambini), disturbi della coordinazione	Depressione respiratoria (uso e.v.)
CARBAMAZEPINA	Esantemi cutanei, disturbi della coordinazione, diplopia, obnubilamento visivo, senso di vertigine, incremento ponderale, cefalea	Discrasie ematiche, gravi reazioni su base immunitaria, teratogenesi
ETOSUCCIMIDE	Disturbi gastrointestinali, disturbi comportamentali	
FELBAMATO	Nausea, vomito, anoressia, insonnia, atassia, diplopia, cefalea, senso di vertigine, disturbi comportamentali, calo ponderale	Anemia aplastica, epatotossicità
FENOBARBITALE	Sedazione, sonnolenza, ridotte funzioni cognitive, ipercinesia e altri disturbi del comportamento (bambini), disturbi della coordinazione, depressione, impotenza, artrite, sindrome di Dupuytren	Teratogenesi
FENITOINA	Esantemi cutanei, atassia, disartria, nistagmo, ridotte funzioni cognitive, acne, irsutismo, iperplasia gengivale, ingrossamento dei lineamenti facciali, sindrome di Dupuytren	Epatotossicità, teratogenesi
GABAPENTIN	Sedazione, senso di vertigine, atassia, disturbi comportamentali (bambini), aumento ponderale	
LAMOTRIGINA	Esantemi cutanei, diplopia, atassia, senso di vertigine, obnubilamento visivo, sonnolenza	
OXCARBAZEPINA	Disturbi della coordinazione, diplopia, obnubilamento visivo, senso di vertigine, iponatriemia	
PRIMIDONE	Come fenobarbitale. In aggiunta è spesso segnalata una reazione transitoria di intolleranza all'inizio del trattamento	Teratogenesi
TIAGABINA	Senso di vertigine, cefalea, tremore, difficoltà di concentrazione, sedazione, astenia, agitazione, nausea, diarrea, depressione, labilità emotiva	
TOPIRAMATO	Astenia, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, senso di vertigine, atassia, confusione mentale, diplopia, agitazione, anoressia, calo ponderale, parestesie, nefrolitiasi	
VALPROATO	Disturbi gastroenterici, incremento ponderale, tremore, iperammoniemia, alopecia	Pseudo-atrofia cerebrale, epatotossicità, pancreatite, teratogenesi
VIGABATRIN	Sedazione, incremento ponderale, disturbi del comportamento (bambini), depressione, disturbi psicotici, disturbi visivi	

NOTA: L'elenco comprende solo alcuni degli effetti collaterali segnalati per ciascun farmaco. Ad elevate concentrazioni ematiche (o in pazienti trattati con più farmaci in associazione), tutti gli anticonvulsivanti possono determinare disturbi della coordinazione, sedazione, alterazione delle funzioni cognitive, disturbi del comportamento ed esacerbazione paradossa della frequenza delle crisi. Non esistono dati clinici sufficienti a valutare il rischio teratogeno e i potenziali effetti avversi rari dei farmaci più recenti.

Tabella 10 - Principali effetti indesiderati di singoli farmaci antiepilettici.



TERAPIA CHIRURGICA

- La terapia chirurgica dell'epilessia consiste nell'asportazione della zona cerebrale da cui prendono origine le crisi.
- Bisogna distinguere nettamente le lesioni progressive da quelle non progressive.
Lesioni progressive: Tumori e dalle malformazioni artero-venose. Rivelate dagli esami neuroradiologici e trattate nei centri di neurochirurgia “tradizionale”.
- *Lesioni non progressive*: zone corticali alterate (atrofiche, sclerotiche) o apparentemente normali, spesso non localizzate dagli esami neuroradiologici, ma mediante indagini elettrofisiologiche (particolarmente con la stereo-EEG).
- Tali metodiche appartengono a pochi centri, altamente specializzati.



• TERAPIA CHIRURGICA

- I criteri che guidano la selezione dei malati da inviare a tali centri sono:
- *un'epilessia grave*, con crisi frequenti , resistenti a tutte le terapie mediche, invalidanti sul piano socio-professionale;
- *l'assenza di gravi difetti neuro-psichici*, in presenza dei quali l'eventuale soppressione delle crisi non migliorerebbe la qualità della vita;
- *la probabile origine monofocale delle crisi.*

Nei malati selezionati secondo questi criteri, la localizzazione della zona epilettogena può essere seguita dall'ablazione, solo se non c'è il rischio di gravi difetti neurologici (emiplegia, afasia).

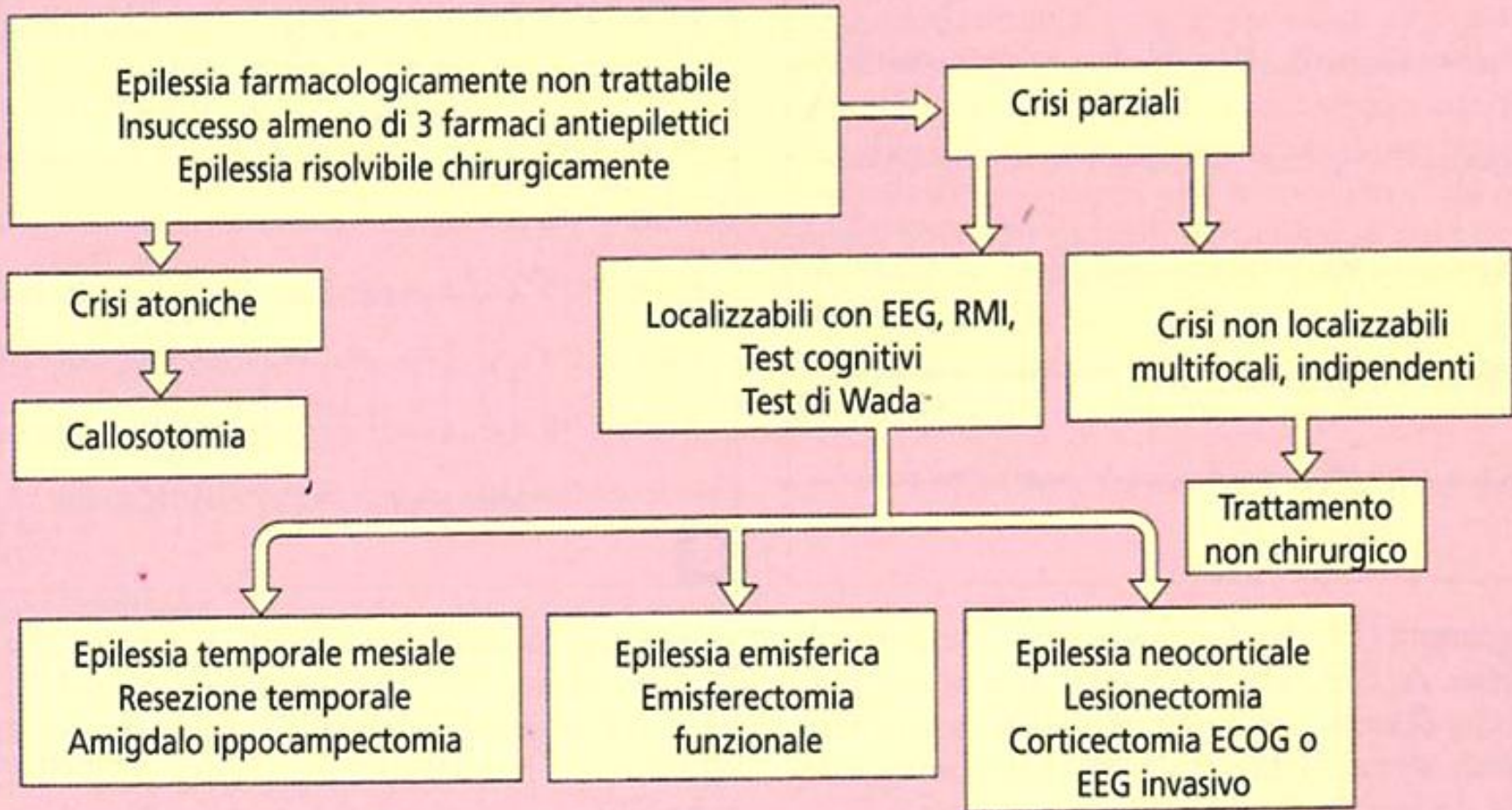


• **TERAPIA CHIRURGICA**

- Nei malati selezionati secondo questi criteri, la localizzazione della zona epilettogena può essere seguita dall'ablazione, solo se non c'è il rischio di gravi difetti neurologici (emiplegia, afasia).



Algoritmo chirurgico dell'epilessia





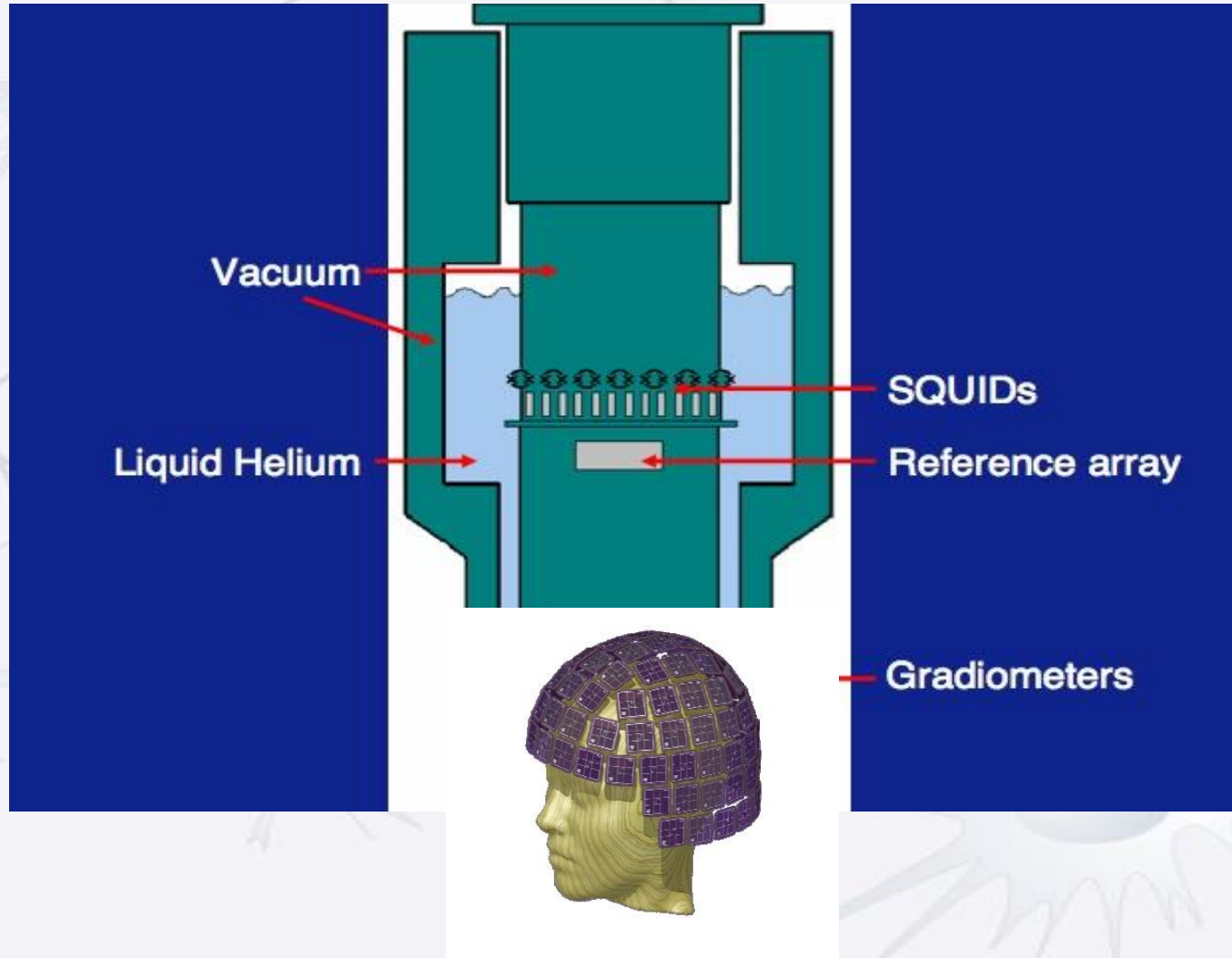
MagnetoEncefaloGrafo



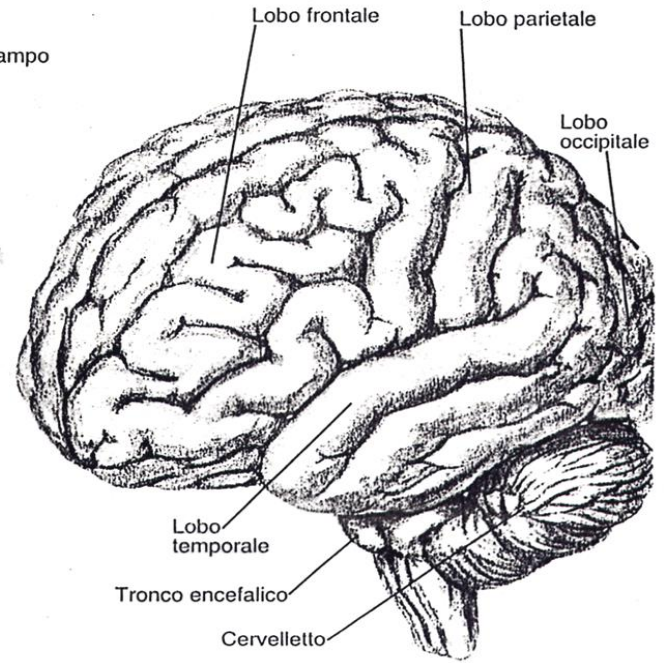
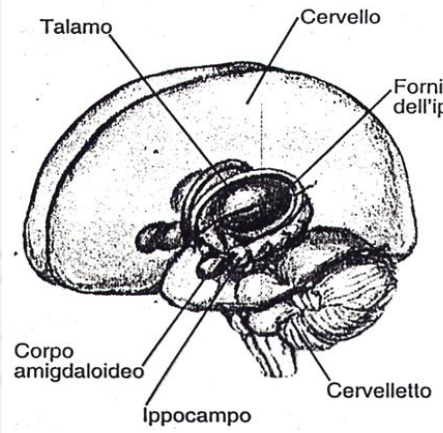


MagnetoEncefaloGraf

0

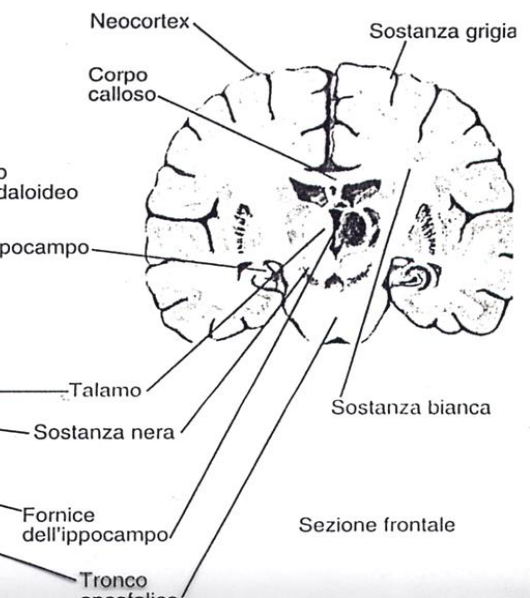
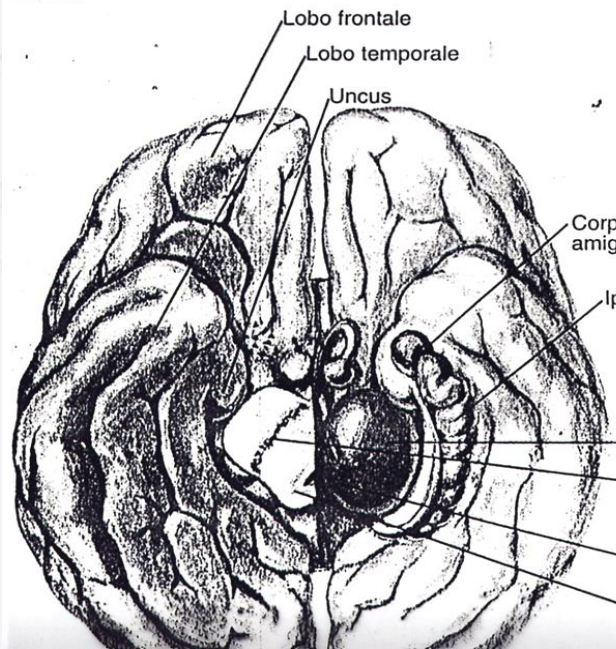


Anatomia del Cervello



La neocorteccia, l'ippocampo ed altre aree mesiali temporali frontali sono sedi di insorgenza di forme accessuali. Il talamo, la sostanza nera e il corpo striato svolgono invece un ruolo importante nella propagazione dell'accesso

JOHN A. CRAIG
AD
OCIBA-GEIGY



Valutazione preoperatoria

Studi elettrici

Linguaggio

Motoria

Sensitiva

Linguaggio

Elettrodi sottodurali
a nastro e a griglia

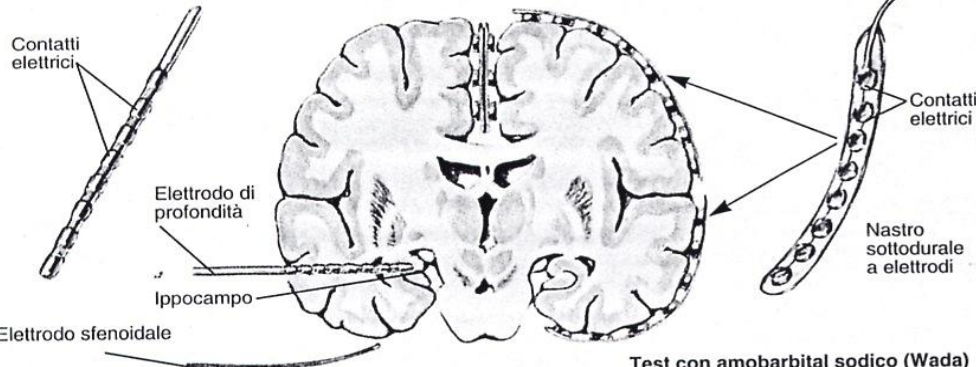
Focus
della crisi

Mappatura su griglia

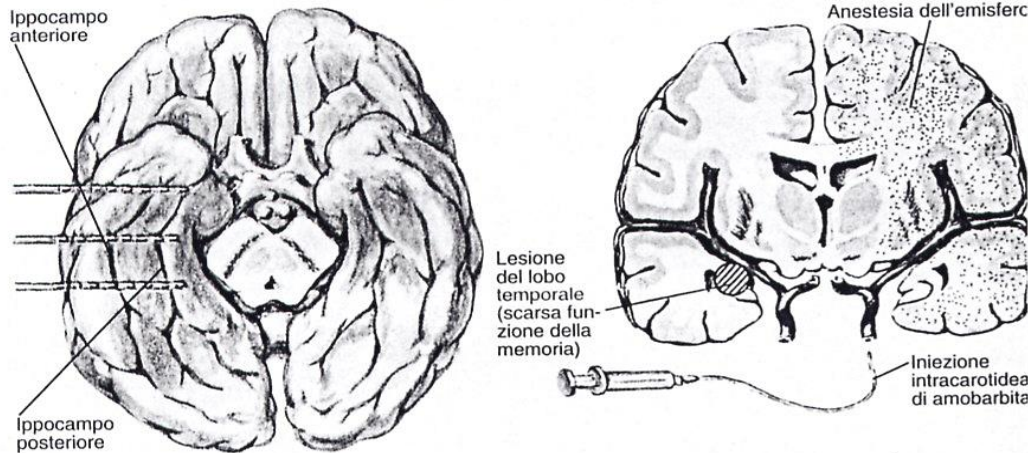
La valutazione preoperatoria dovrebbe identificare il focus dell'accesso e le aree delle funzioni vitali

La stimolazione elettrica a basso voltaggio degli elettrodi sottodurali fornisce la mappatura delle aree del linguaggio, di quella motoria e di altre aree vitali

JOHN A. CRAIG
M.D.
CIBA-GEIGY



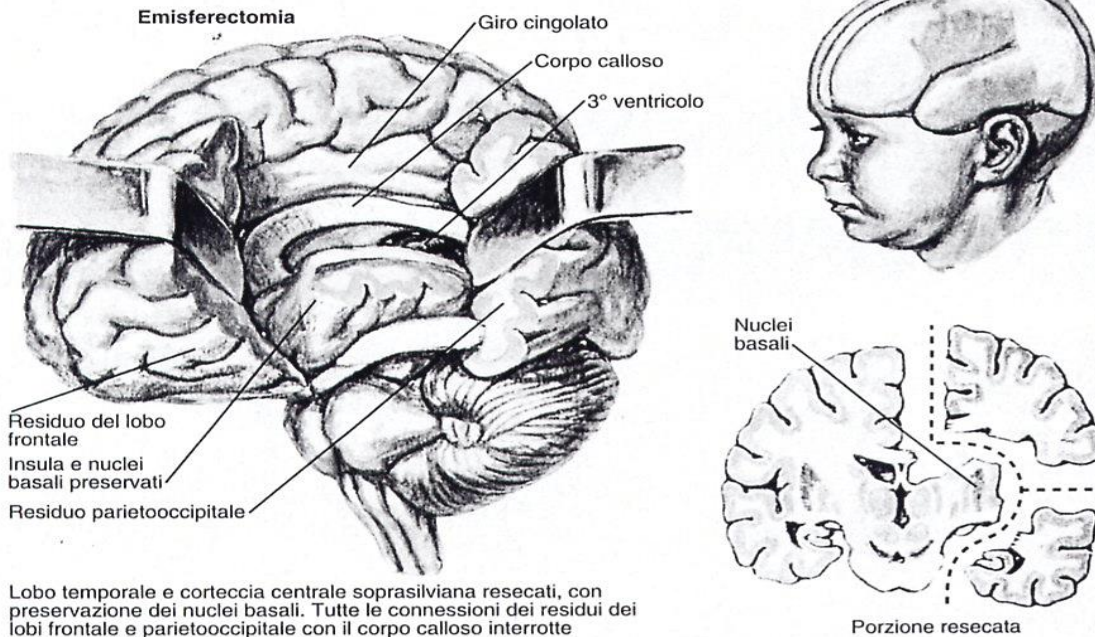
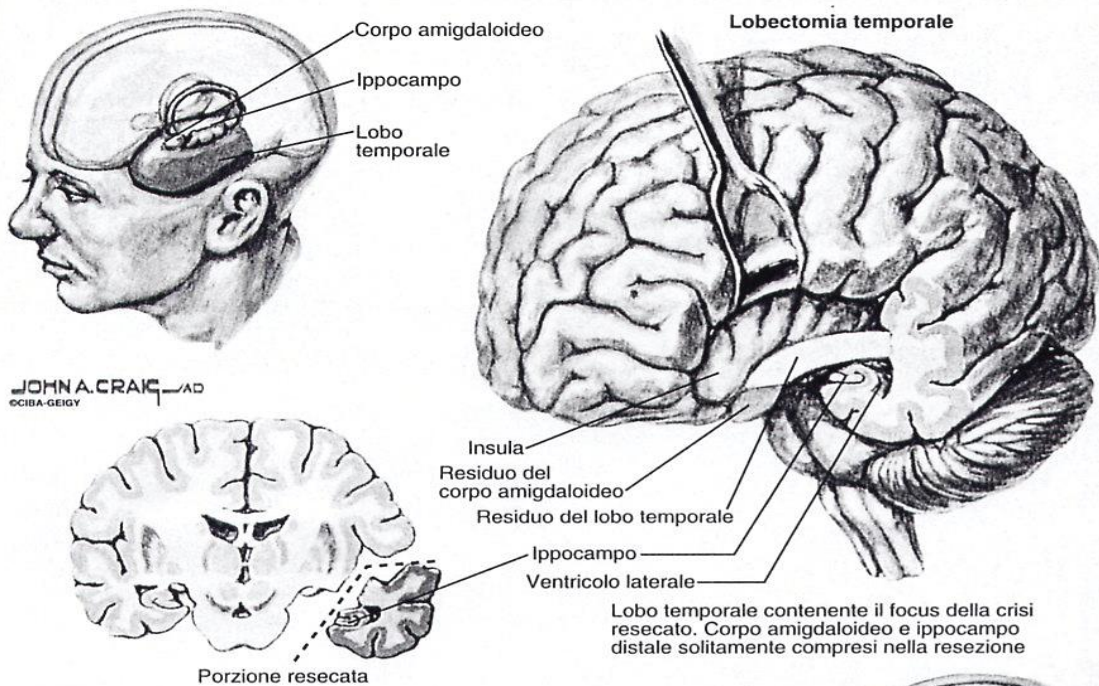
Test con amobarbital sodico (Wada)



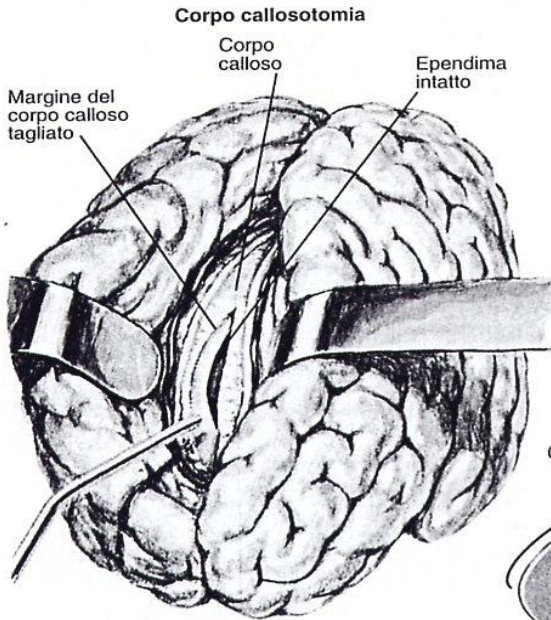
Elettrodi sfenoidali e profondi inseriti per lo studio delle aree basale e mesiale del lobo temporale

Il Wada-test valuta le funzioni della memoria e del linguaggio e la lateralizzazione del focus dell'accesso

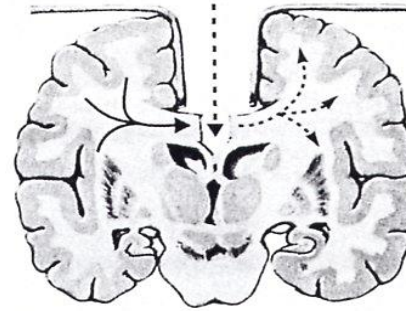
Chirurgia di resezione



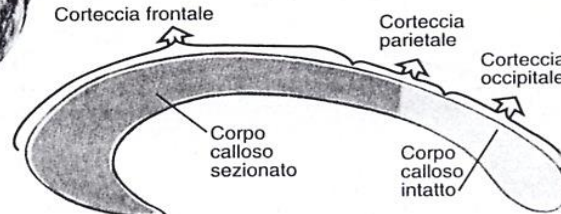
Chirurgia di interruzione



La sezione del corpo calloso interrompe i fasci di fibre nervose tra gli emisferi cerebrali

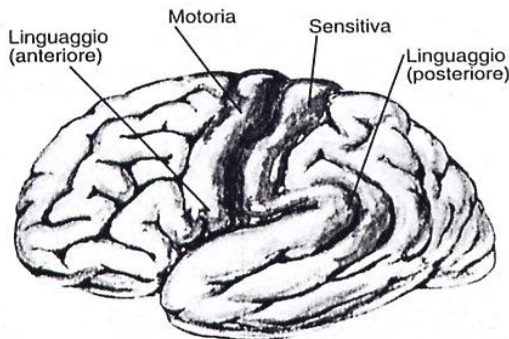


La sezione del corpo calloso interrompe le connessioni interemisferiche e impedisce la generalizzazione secondaria della crisi parziale (focus unilaterale)

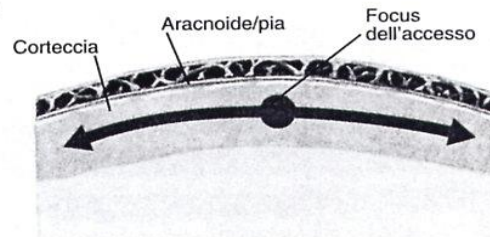


Per evitare complicanze, solo i 2/3 anteriori del corpo calloso vengono sezionati. La sezione totale può essere effettuata come procedura secondaria

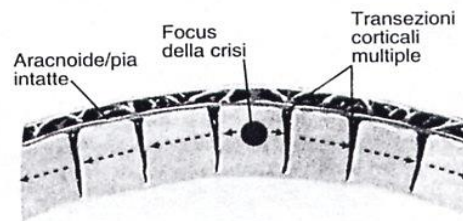
Transezione multipla subpiale (tecnica investigativa)



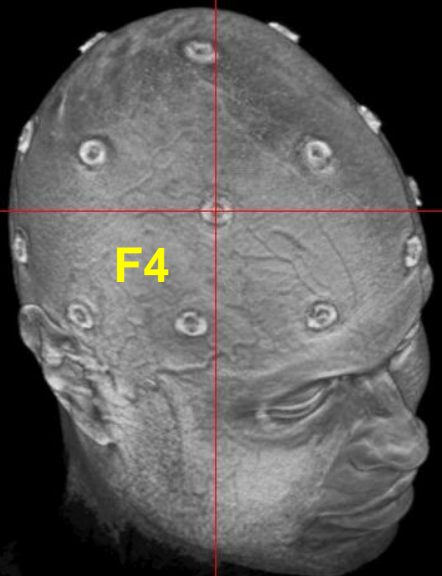
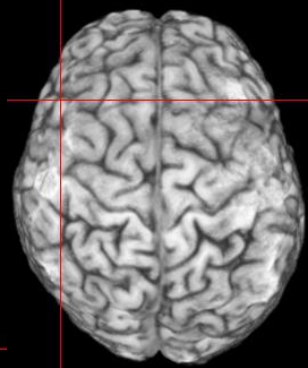
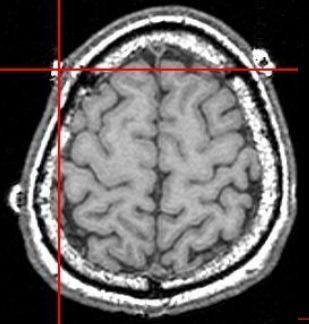
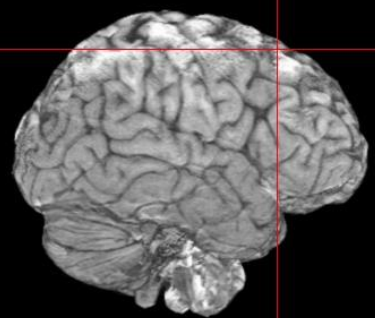
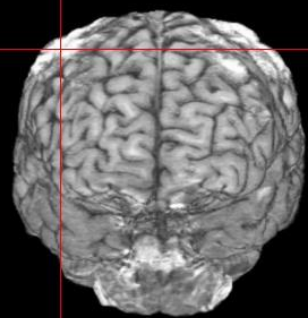
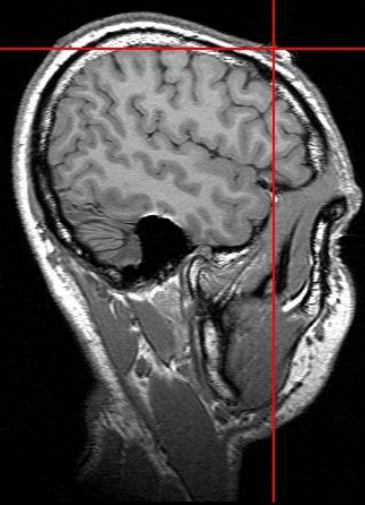
Transezione multipla subpiale effettuata quando il focus dell'accesso è localizzato in un'area relativa a funzioni vitali (linguaggio, movimento)

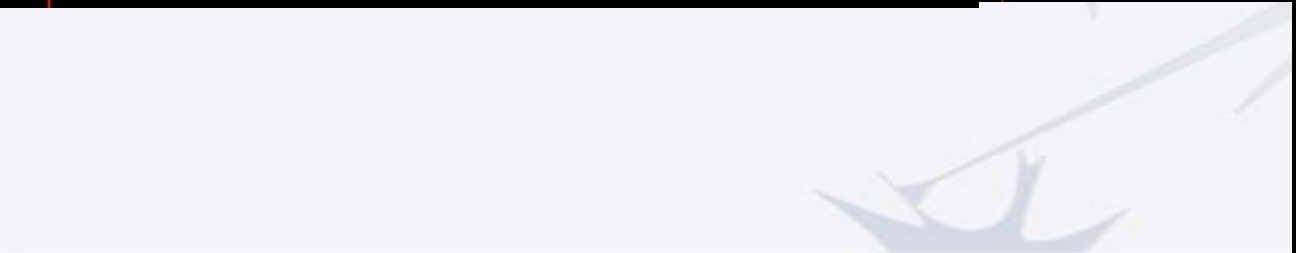
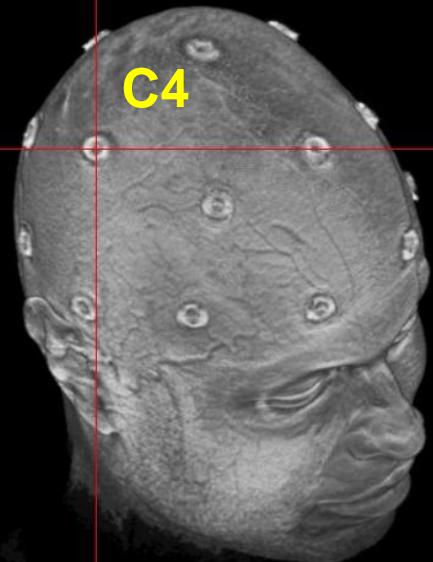
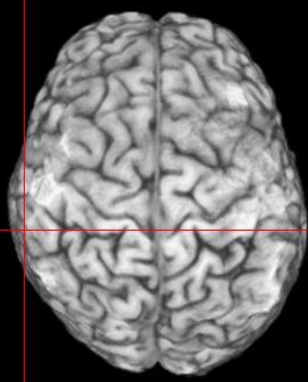
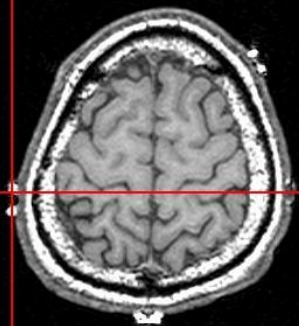
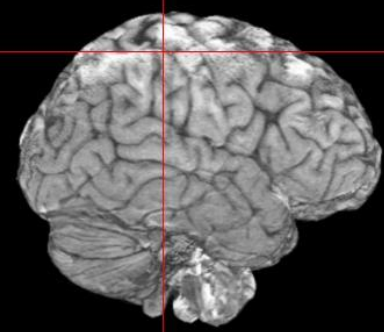
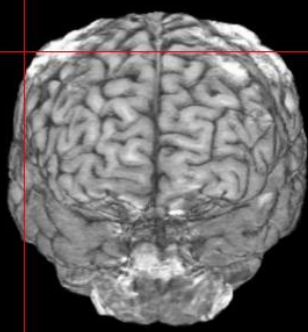
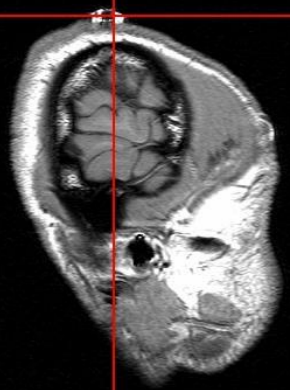
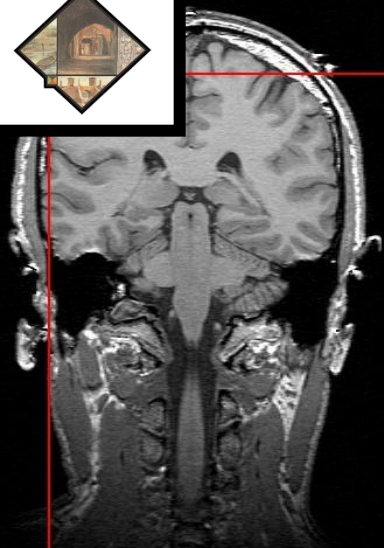


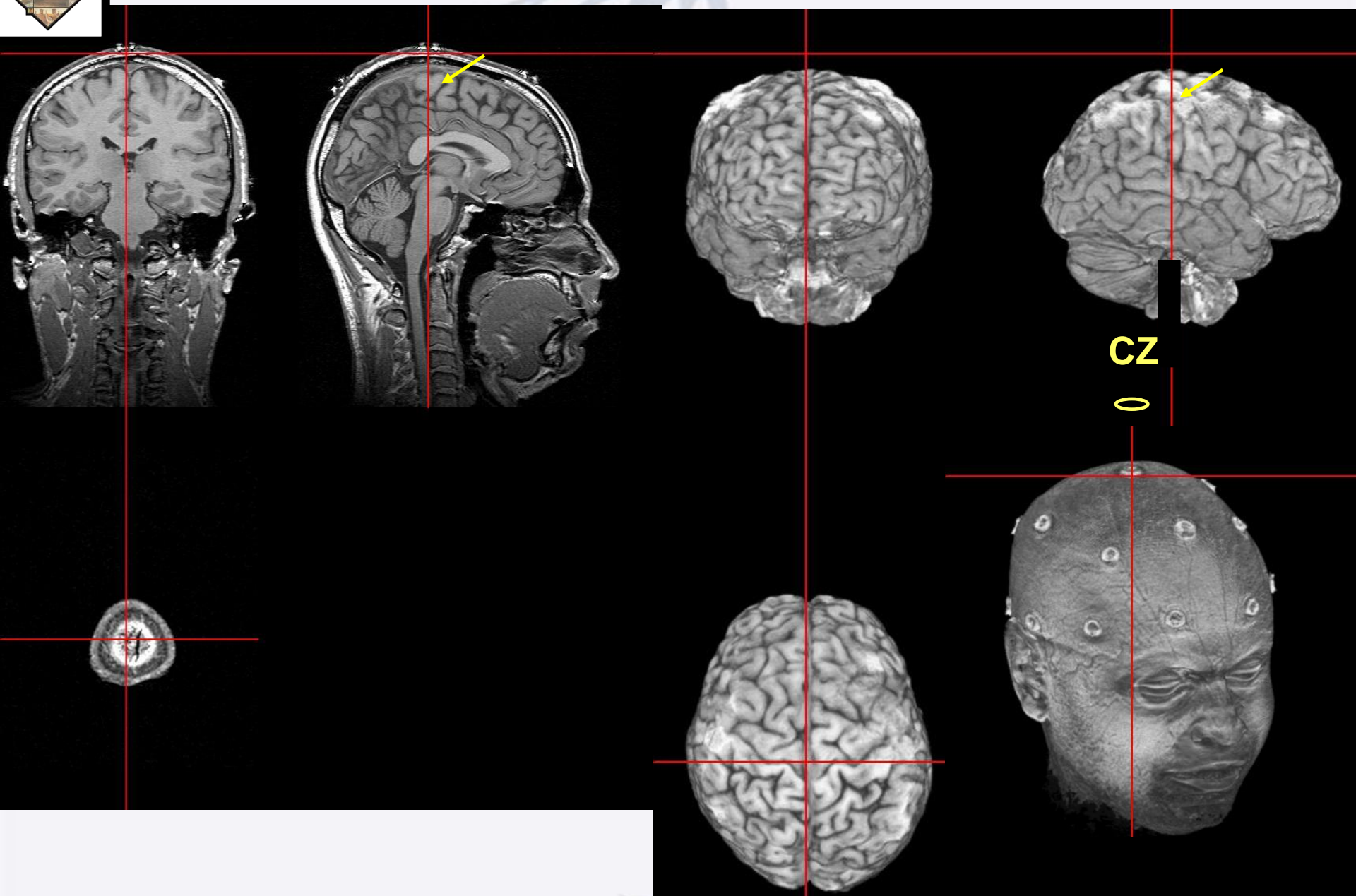
Diffusione corticale dell'accesso dal focus primario



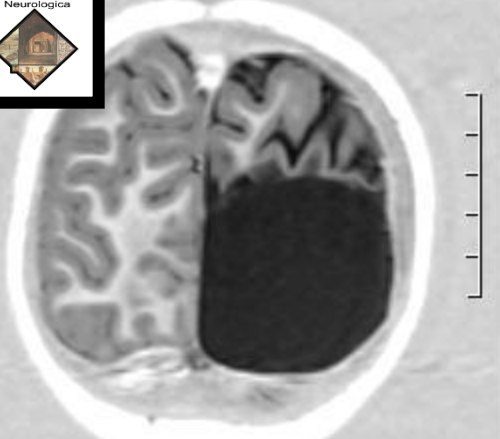
Le incisioni multiple interrompono la diffusione dell'accesso del focus primario



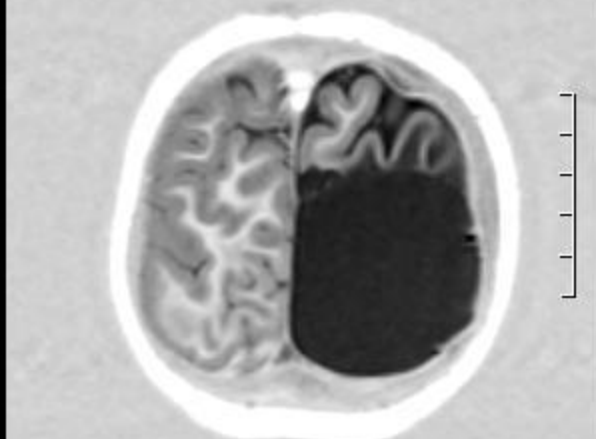




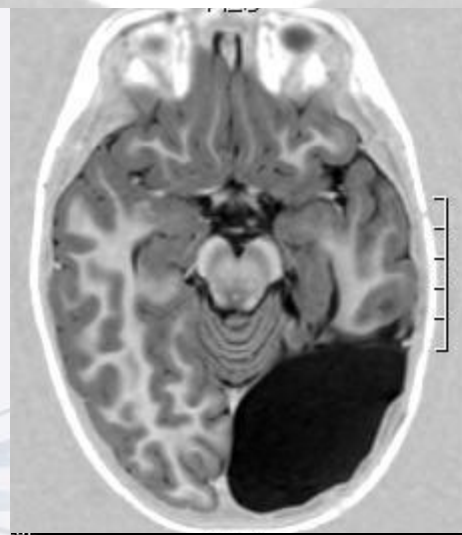
CZ
○



LR
PA
SI

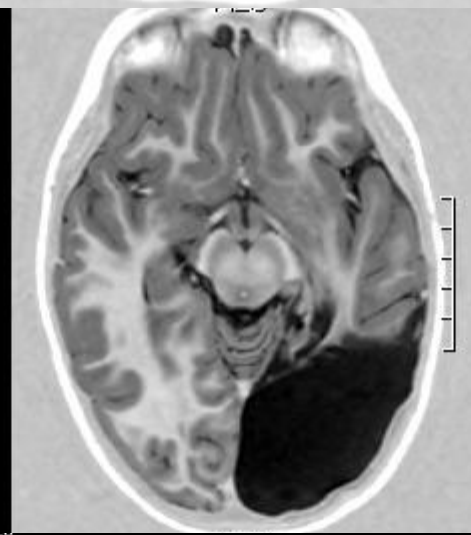


LR
PA
SI



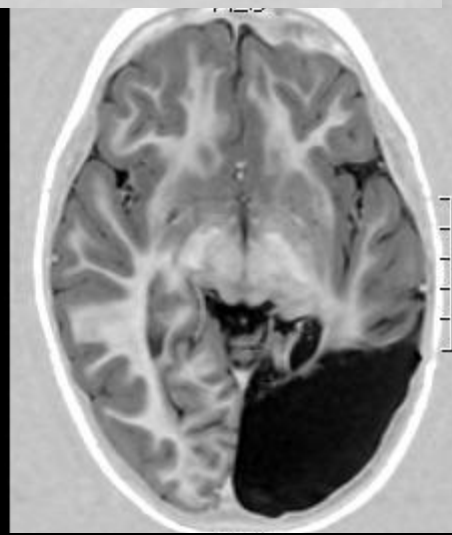
LR
PA
SI

10.18.50



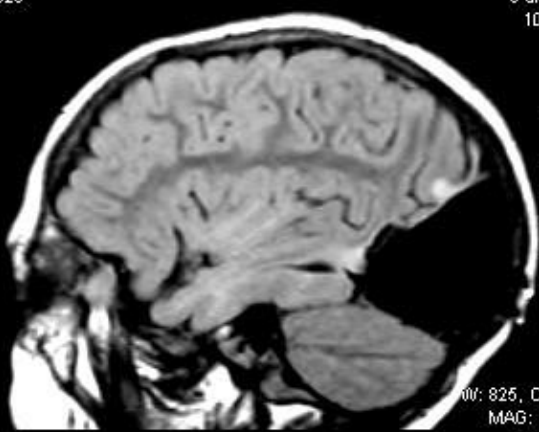
LR
PA
SI

10.18.50



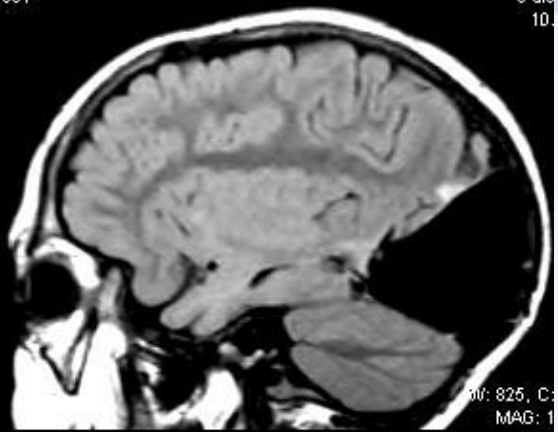
PA
LSI

W: 825, C: 689
MAG: 160%
LOSSY



PA
LSI

W: 825, C: 689
MAG: 160%
LOSSY



W: 825, C: 689
MAG: 160%
LOSSY

10



STATO DI MALE

- Crisi epilettiche subentranti, senza ritorno alla normalità tra una crisi e l'altra.
- Lo stato di male epilettico (SME) è una condizione morbosa, costituita da
- crisi epilettiche subentranti (senza ritorno alla normalità negli intervalli) o da
- una crisi prolungata della durata di ore o giorni.



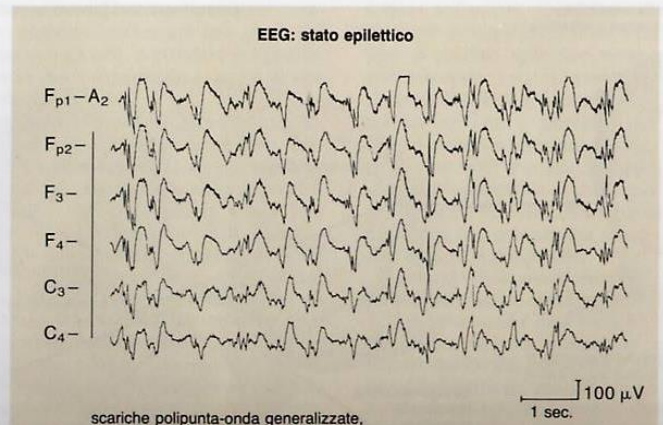
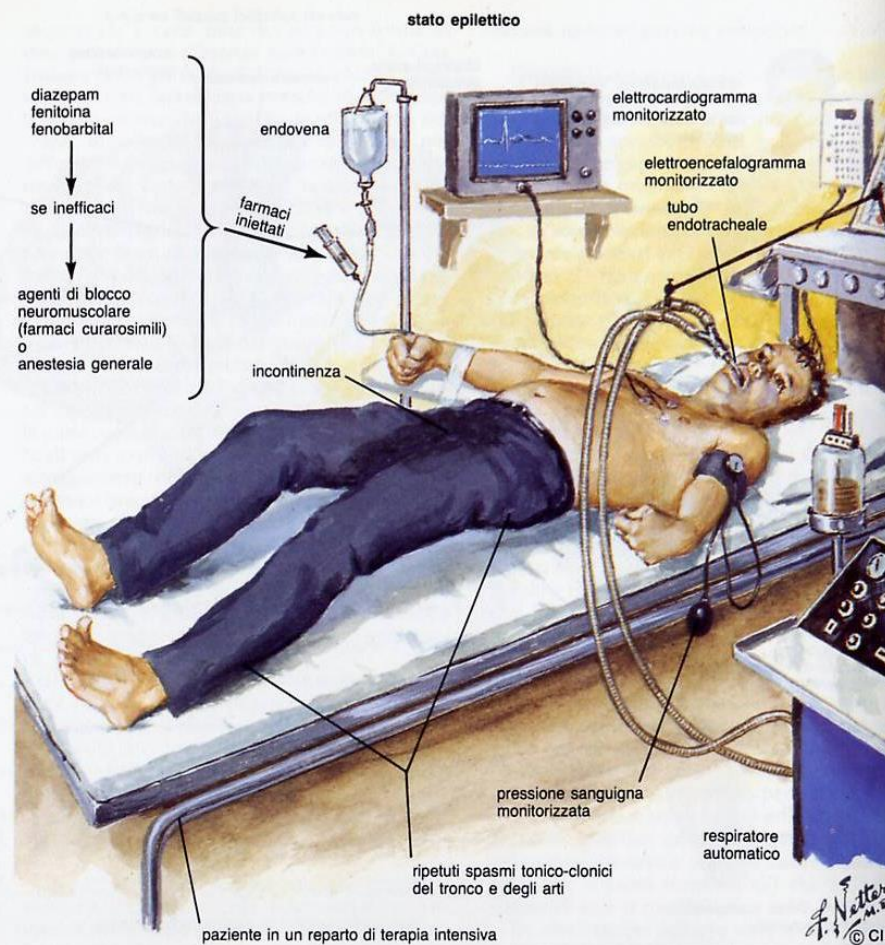
STATO DI MALE EPILETTICO

Emergenza medica che richiede diagnosi e trattamento immediati in

- Soggetti con epilessia (spesso dopo brusca sospensione della terapia)
- Soggetti con crisi occasionali, non epilettici: cerebropatie acute di varia eziologia:
 - Metabolica,
 - Tossica
 - Febbrile
 - Strutturale in genere



- **SME generalizzati**
- *SME tonico-clonico*
- In circa la metà dei casi si manifesta in soggetti epilettici
- e può essere precipitato **dalla brusca sospensione della terapia o da stress psico-fisici** (privazione di sonno, abuso di alcool).
- Nell'altra metà di casi, compare in soggetti non epilettici, come espressione di un'aggressione cerebrale acuta o come sintomo di un tumore cerebrale.



STATO DI MALE EPILETTICO

- **Emergenza Medica:**
- **Attività epilettica clinica e/o EEG continua,**
- **o crisi epilettiche ripetute con recupero incompleto per un periodo di almeno 30 minuti**
- **Sospettare imminente stato epilettico in caso di 3 o più crisi tonico-cloniche nell'arco di 24 ore, in particolare se ciò rappresenta un incremento della frequenza tipica delle crisi.**



• STATO DI MALE

- Come le crisi epilettiche, anche gli SME appartengono a due categorie:
- quelli che si manifestano in *soggetti con epilessia* (di solito in rapporto con la brusca sospensione del trattamento)
- *quelli occasionali*, che compaiono in soggetti non epilettici, in rapporto con aggressioni cerebrali di varia natura (febbrile, metabolica, tossica o strutturale).
- Dal punto di vista semeiologico, *esistono tante varietà di SME* quante sono le crisi epilettiche. Noi ci occuperemo solo di quelli più comuni o gravi.



TABELLA 3.18 – CLASSIFICAZIONE DEGLI STATI DI MALE

STATO DI MALE CONVULSIVO

1. Generalizzato

- Stato di male tonico-clonico (primariamente o secondariamente generalizzato)
- Stato di male tonico
- Stato di male clonico
- Stato di male mioclonico

2. Parziale

- Stato di male parziale somato-motorio
 - Sindrome di Kojewnikow (epilessia parziale continua)
-



• STATO DI MALE

- Riguardo alla **prognosi**, gli **SME generalizzati convulsivi e quelli emicorpali sono condizioni molto gravi**, che mettono in pericolo la vita (la mortalità attuale è di circa il 10%) e possono causare danni cerebrali permanenti.
- Essi richiedono un trattamento urgente, **spesso mediante ricovero in rianimazione.**
- **Forme cliniche**
- **SME parziali**



• STATO DI MALE

- *SME somato-motorio*
- E' detto anche “**epilessia parziale continua**” di **Kojevnikov**. E' caratterizzata da **mioclonie localizzate in una ristretta parte di un emicorpo**, da cui di tanto in tanto possono partire crisi che si diffondono a tutto l'emicorpo, con marcia jacksoniana.
- *SME psico-motorio*
- E' detto “**SME parziale complesso**”. Consiste in una serie ravvicinata di crisi parziali complesse o in uno stato protratto di confusione con disturbi del comportamento (**talora con fuga epilettica**).



• STATO DI MALE

- Solo l'EEG può consentire di identificarne la natura, mostrando scariche epilettiche localizzate alla regione frontale o temporale di un emisfero o scariche bilaterali, più o meno simmetriche.
- **SME emicorpali**
- Assumono di solito l'aspetto di *stati emiclonici*, spesso seguiti da un'emiplegia transitoria o permanente (sindrome HH).

Si osservano soprattutto nei bambini, sia epilettici (forme generalizzate secondarie), che non epilettici (si tratta allora di aggressioni cerebrali acute, di natura febbrile, più raramente diversa: ipoglicemia, ipocalcemia, encefaliti, tromboflebiti, ecc...)



STATO DI MALE EPILETTICO

- **PROGNOSI:**
- Le forme generalizzate convulsive e quelle emicorporee sono le più gravi
- Mettono in pericolo la vita:
- Mortalità elevata: circa il 10-12%
- Possibili danni permanenti
- Richiedono interventi terapeutici urgenti, la maggior parte delle volte in (neuro)rianimazione



Stato di assenza

- È anche detto “**stato di Piccolo Male**”. Si manifesta di solito in soggetti con assenze tipiche o atipiche.
- Tuttavia, nel 30% dei casi i malati non presentano assenze e in rari casi stati ricorrenti di PM costituiscono l'unica manifestazione dell'epilessia.
- Clinicamente, lo stato di assenza è caratterizzato da un **disturbo protratto della coscienza**, di grado variabile da caso a caso e da momento a momento: obnubilamento semplice, sonnolenza con confusione, stupore (in cui è possibile ottenere reazioni solo con stimoli energetici e ripetuti).
- Riscontro di mioclonie delle palpebre, degli angoli della bocca e delle estremità induce il sospetto della natura epilettica dello stato,
- Solo l'EEG permette di diagnosticarlo con certezza, mostrando un'attività continua di Punta Onda generalizzate più o meno regolari e ritmiche.



TAB. 52-4. TRATTAMENTO DELLO STATO EPILETTICO

FASE 1

Valutazione di vie aeree, respirazione e circolazione.

1. Somministrazione di O₂; controllo del ritmo cardiaco, della saturazione di O₂ e dei segni vitali.
2. Test del glucosio.
3. Prelievo di sangue per le analisi biochimiche, ematologiche, i livelli di AED e gli studi tossicologici.
4. Apertura di una via di infusione endovenosa con soluzione fisiologica normale.
5. Somministrazione di 100 mg di tiamina e 50 ml di destrosio al 50% per via endovenosa (D25. 2 ml/kg, nella popolazione pediatrica).
6. Anamnesi ed esame obiettivo.

FASE 2

Somministrazione endovenosa di diazepam, 0.25 mg/kg negli adulti e da 0,1 a 1,0 mg/kg nei bambini (fino a 5 mg/min), o lorazepam, 0.1 mg/kg negli adulti e da 0,05 a 0.5 mg/kg nei bambini (fino a 2 mg/min).

Ripetere una volta, se la crisi persiste.

Somministrazione simultanea di fenitoina, 20 mg/kg (fino a 50 mg/min negli adulti e 1 mg/kg/min in pazienti di peso inferiore a 50 kg) o fosfenitonia, 15-20 mg/kg (fino a 150 mg/min).

Se la crisi persiste, somministrare fenitoina, 5 mg/kg, fino a 30 mg/kg in totale o al livello di 30 µg/ml.

FASE 3

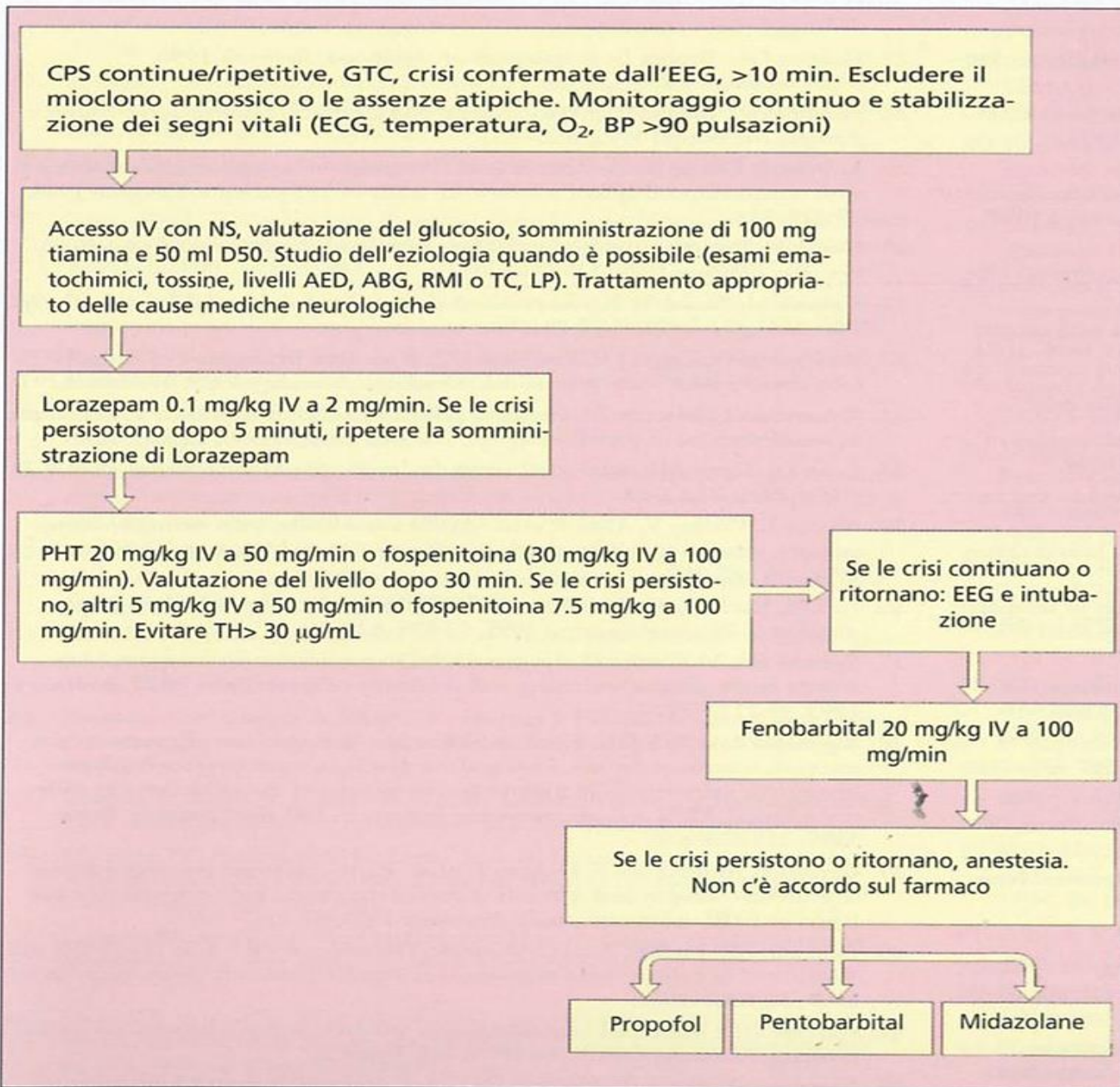
Intubare il paziente, posizionare una via di infusione arteriosa ed eseguire l'emogasanalisi.

Somministrazione di fenobarbital, 20 mg/kg (100 mg/min o 3 mg/kg/min nella popolazione pediatrica).

FASE 4

Se la crisi persiste, considerare l'induzione di coma farmacologico con pentobarbital, 5-8 mg/kg, seguito dalla somministrazione di mantenimento di 2-4 mg/kg/ora, titolato alla soppressione delle scariche, per 6-48 ore.

Trattamento dello stato epilettico





Trattamento dello SME

- In RIANIMAZIONE O Terapia intensiva
- Il trattamento di prima scelta di qualunque tipo di SME si fonda sull'impiego di **benzodiazepine per via EV**: Valium, alla dose 10-15 minuti;
- 100mg al minuto negli adulti, fino all'arresto dello stato o alla dose complessiva di 500mg.
- È necessaria la sorveglianza respiratoria, per il pericolo di depressione.

NEUROLOGIA NELLA PRATICA CLINICA

Tabella 71.5: Principali farmaci utilizzati nel trattamento dello stato di male epilettico: dosaggio e.v., farmacocinetica e principali effetti collaterali

	<i>Diazepam</i>	<i>Lorazepam</i>	<i>Fenitoina</i>	<i>Fenobarbital</i>
Dose e.v. in mg/kg negli adulti (range [dose totale])	0,15-0,25 [10 mg]	0,1 [4 -8 mg]	15-20	20
Dose pediatrica e.v. in mg/kg (range [dose totale])	0,1-1 [10 mg]	0,05-0,5 [1-4 mg]	20	20
Dose pediatrica per via rettale in mg/kg (range [dose totale])	0,5 [20 mg massimo]	–	–	–
Velocità massima di somministrazione in mg/min	5,0	2,0	50	100
Tempo necessario per ottenere l'interruzione dello stato di male in minuti	1-3	6-10	10-30	20-30
Effettiva durata d'azione in ore	0,25-0,5	> 12-24	24	> 48
Potenziati effetti collaterali				
Sedazione	10-30 minuti	Qualche ora	Assente	Qualche giorno
Depressione respiratoria	Occasionalmente	Occasionalmente	Raramente	Occasionalmente
Ipertensione	Raramente	Raramente	Occasionalmente	Raramente
Aritmia cardiaca	–	–	In pazienti cardiopatici	–

Fonte: riprodotta con il permesso da WE Dodson, RJ DeLorenzo, TA Pedley et al. *Treatment of convulsive status epilepticus-recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus*. JAMA 1993; 270: 854-859.



Trattamento dello SME

- ***Fenitoina*** per via EV: 15 mg/kg per iniezione lenta (in circa 20 minuti). È necessario un monitoraggio ECG, per il pericolo di aritmia o di arresto cardiaco. La PHT ha il vantaggio di non deprimere la coscienza; è particolarmente indicata negli SME parziali.
- ***Anestesia generale:*** è indicata quando gli altri trattamenti hanno fallito, si realizza mediante somministrazione EV di barbiturici ad azione rapida (come il Pentotal) e richiede l'assistenza respiratoria con intubazione endotracheale.



Trattamento dello SME

- Oltre ai farmaci antiepilettici, è necessario somministrare farmaci *contro l'edema cerebrale*, effetto dello stato di male e fattore del suo aggravamento.
- A tale scopo, si usano sia i corticosteroidi, che le soluzioni ipertoniche (come nell'edema cerebrale di altra natura).



EPILESSIA

PROBLEMI SPECIALI

- **Problemi Psicosociali**
- **Disordini Cognitivi**
- **Problemi comportamentali e Psichiatrici**
- **Gravidanza**
- **Difetti alla nascita con uso di farmaci**
- **Controllo delle crisi durante la gravidanza**
- **Allattamento al seno e cura del lattante**
- **Guida di veicoli**
- **Qualità della vita**



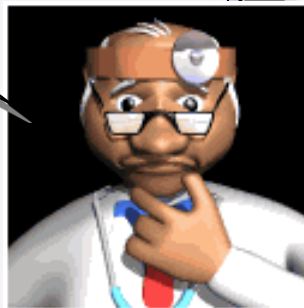
Quali sono i disagi che il soggetto con crisi subisce?

- Imprevedibilità della crisi espone a rischi ambientali (auto, fornello acceso, acqua..)
- Ritardo dello sviluppo intellettuale, se le crisi si ripetono in età infantile.
- Implicazioni sociali (integrazione scolastica, lavoro, vita affettiva)



**Dal 1965
in Italia l'Epilessia è
riconosciuta come
MALATTIA
SOCIALE**

**Diritti:
Spesa sanitaria, assistenza
individuale, sicurezza
domiciliare,
integrazione...**





**Il pubblico sa poco
dell'epilessia,
nascosta dagli stessi
malati come una
colpa!**

**L'Epilessia è l'unica
malattia in cui la
sofferenza è aggravata
dall'atteggiamento della
società più che dalla stessa
malattia (Lennox)**



Clinica
Neurologica



Master biennale di II livello di Epilettologia, quattrom edizioni

***Anni accademici 2009 – 2010, 2010 -2011,
2012 – 2013 e 2014 - 2015***

Direttori del Master

Prof. Enrico Granieri & Prof. Giuliano Avanzini



COMITATO ORGANIZZATORE

Prof. Enrico Granieri *Direttore* (UniFE)
Prof Giuliano Avanzini *Direttore* (Besta)
Prof. Roberto Mutani (UniTo)
Prof. Maria Paola Canevini (UniMi)
Prof. Bernardo Dalla Bernardina (UniVr)
Prof. Lorenzo Guerrini (UniFi)
Prof. Paolo Tinuper (UniBo)
Dott.ssa Silvana Franceschetti (Besta)
Dott.ssa Ilaria Casetta (UniFE)

TUTORS ORGANIZZAZIONE E GESTIONE

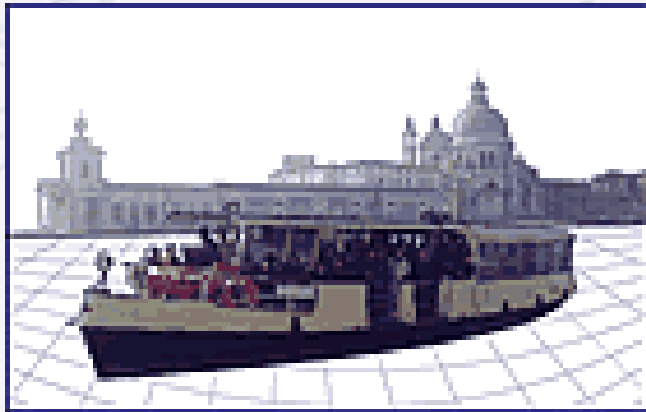
Dott. Edward Cesnik
Dott. Patrik Fazio

Dott. Riccardo De Gennaro
Dott. Daniele Cazzato

Impossibile scappare dall'isola dei dannati epilettologi

**MASTER BIENNALE
DI SECONDO LIVELLO
DI EPILETTOLOGIA
DELL'UNIVERSITA' DI FERRARA,
ISOLA DI SAN SERVOLO,
VENEZIA**

**Venezia
International Venice University
International School of Neurology**



San Servolo:

DA ISOLA DEI DANNATI A



EPILETTOLOGI



Piattaforma

POLITECNICO DI MILANO



Centro METID
Metodi E Tecnologie Innovative per la Didattica



Master in Epilettologia
LA WEB CONFERENCE (*ADOBE CONNECT*)

