

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

MARGHERITA PROSPERI

IRCCS FONDAZIONE STELLA MARIS

mprosperi@fsm.unipi.it

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

Patologia cronica del Sistema Nervoso Centrale, caratterizzata dall'occorrenza di manifestazioni accessuali –*le crisi*– che si ripetono nel tempo in modo apparentemente spontaneo e improvviso, separate da intervalli di completo benessere.

Da un punto di vista fisiopatologico la **crisi epilettica** è causata da una scarica **parossistica** ed **ipersincrona** generata da una popolazione neuronale persistentemente **ipereccitabile**.

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

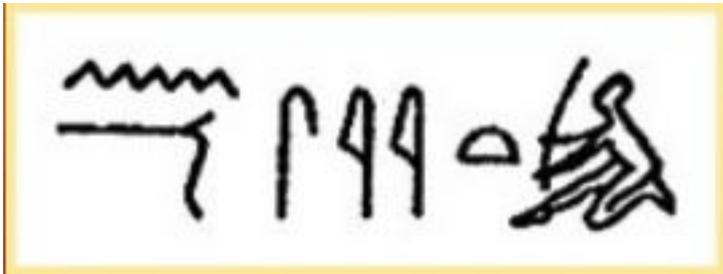
Crisi o attacco epilettico = utilizzato per definire il fenomeno "acuto". Evento clinico improvviso e transitorio ad espressione motoria, sensitiva, viscerale o psichica, di durata variabile.

Può essere documentata dalla concomitante comparsa di anomalie specifiche all'EEG

Per ricevere una diagnosi di epilessia bisogna avere avuto **almeno due crisi distanti più di 24 ore l'una dall'altra** sopraggiunte in modo **spontaneo e inatteso**.

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

Επιλαμβάνειν essere sopraffatti, colti di sorpresa (=carattere improvviso della comparsa); essere posseduto dalla divinità e dal demonio



Gli egizi: il geroglifico
NSJT = epilessia

■ Quin etiam subito vi morbi saepe coactus ante oculos aliquis nostros, ut fulminis ictu, concidit et spumas agit, ingemit et tremit artus, desipit, extentat nervos, torquetur, anhelat inconstanter, et in iactando membra fatigat: nimirum quia vi morbi distracta per artus turbat agens anima spumas, “ut” in aequore salso ventorum validis fervere viribus undae. Exprimitur porro gemitus, qui membra dolore adficiuntur, et omnino quod semina vocis eiciuntur, et ore foras glomerata feruntur quasi consuuerunt et sunt munita viai. Desipientia fit, quia vis animi atque animai conturbatur, et, ut docui, divisa seorsum disiectatur eodem illo distracta veneno. Inde ubi iam morbi reflexit causa, reditque in latebras acer corrupti corporis humor, tum quasi vacillans primum consurgit et omnis paulatim redit in sensus, animamque receptat.

I secolo a. C.

■ **Lucrezio: “De Rerum Natura”**

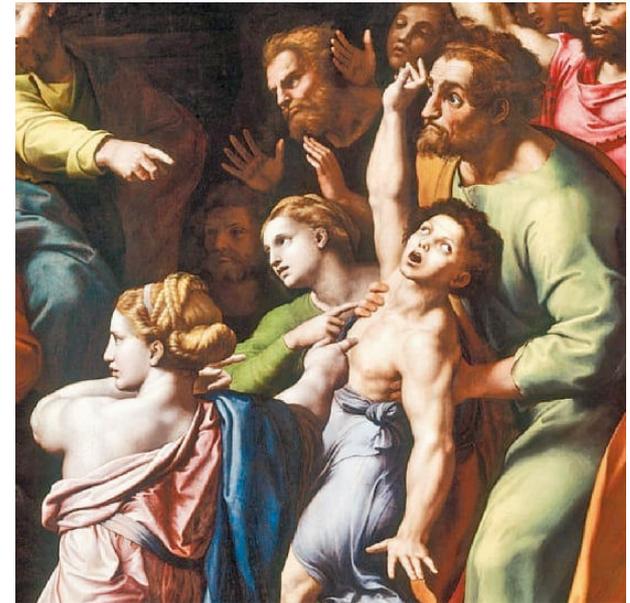
■ D’un tratto, a volte, qualcuno, anzi, a un attacco di male, stramazza sotto i nostri occhi come percosso dal fulmine, e con la schiuma alla bocca rantola e trema negli arti, parla sconnesso, si torce, si irrigidisce, respira con grande affanno, ed a furia di dimenare le membra resta spossato per terra. Certo, perché lo sconvolge la violenza del male diffuso per l’organismo, ed agitandone l’anima, spumeggia come nel salso mare ribollono l’onde al forte assalto dei venti. E certo i gemiti erompono perché doloran le membra, e perché gli atomi della voce che vengono espulsi si incalzano agglomerandosi lì, nell’uscir dalla bocca, donde essi passan di solito e trovan pronta la via. E si vaneggia perché la facoltà della mente è perturbata, è divisa, è fatta a pezzi, è dispersa da quello stesso veleno, come ho mostrato. Poi, quando cade l’accesso del male, e si ritira l’acerbo umore sin nei recessi del corpo infermo, il meschino si leva su barcollando, riprende i sensi via via, e riacquista lo spirito.



Trasfigurazione di Gesù Cristo (1518-1520), tempera su tavola di Raffaello Sanzio - Città del Vaticano, Pinacoteca Vaticana (Musei Vaticani)

Passi biblici che presentano l'episodio:
Matteo 17,1-8; Marco 9,2-8; Luca 9,28-36.

San Marco ci presenta la guarigione dell'epilettico "sordo e muto": Sceso dal Monte Tabor Gesù vide una grande folla agitata che parlava con i suoi discepoli e domandò loro: - Perché disputate con essi?- Uno della folla gli rispose: - Maestro, ti ho condotto mio figlio che **ha uno spirito muto: dovunque se ne impossessa lo atterra e il ragazzo fa la schiuma, digrigna i denti e si irrigidisce**; ho detto ai tuoi discepoli di cacciarlo, ma non hanno potuto -. Egli rispose loro e disse: -...Conducetelo a me- e glielo portarono... Gesù vedendo la folla accorrere, sgridò lo spirito immondo e disse: -Spirito sordo e muto, io te lo comando, esci da lui e non entrarci più-. Lo spirito gridando e straziandolo forte uscì..." (Mc. 9, 14ss).



EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

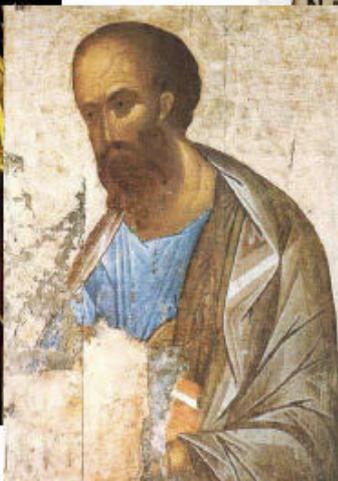
Dante describe una crisi convulsiva

*“La Divina Commedia” (1302-1321)
Inferno, Canto XXIV, 112-117*

*E quale è quei che cade, e non sa como,
per forza di demon ch’a terra il tira o
d’altra oppilazion che lega l’omo, quando
si leva, che intorno si mira tutto smarrito
dalla grand’angoscia ch’egli ha sofferta,
e guardando sospira*

W. Blake Vanni Fucci





Personaggi che potrebbero aver sofferto di epilessia, secondo alcune indicazioni nella letteratura



EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

L'epilessia si diagnostica attraverso l'**anamnesi epilettologica** confermata dalle indagini strumentali (**EEG** e **RM encefalo**), accertando:

- la presenza di **episodi clinici parossistici ripetuti**
- la **natura epilettica** di tali fenomeni (diagnosi differenziale con fenomeni parossistici non epilettici)
- la **coerenza della semeiologia clinica con le anomalie elettriche** riscontrate all'EEG
- se possibile, la **registrazione video-EEG delle crisi**

QUALE? la **coerenza della storia clinica** (tipologia delle crisi, età di insorgenza, modalità di insorgenza e di remissione, sviluppo psicomotorio e altre caratteristiche cliniche del paziente) **e dei reperti strumentali** (EEG, RM encefalo) **con una delle sindromi epilettiche conosciute** (diagnosi sindromica)

CAUSA? se possibile, i fattori eziologici responsabili della sindrome epilettica: riscontro di anomalie morfologiche alla RM encefalo e/o analisi genetico-molecolare (**diagnosi eziologica**)

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

- Non tutti gli elementi clinici sono sempre di tipo eccitatorio
- Lo stesso significato possono avere fenomeni negativi come la perdita di coscienza o la perdita di tono muscolare o del linguaggio
- La durata dell'evento è variabile e può essere anche molto prolungata per le crisi di natura motoria

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

- **Non tutti gli episodi critici sono di natura epilettica**
- Sincope, spasmi affettivi, crisi dimostrative (isteriche), disturbi del sonno e alcuni disturbi del movimento sono di natura diversa ma possono avere manifestazioni analoghe
- Episodi occasionali o legati ad eventi metabolici transitori come ipocalcemia o ipoglicemia non sono di natura epilettica
- **Reperto EEG fondamentale:** fornisce correlato elettrofisiologico alla manifestazione clinica

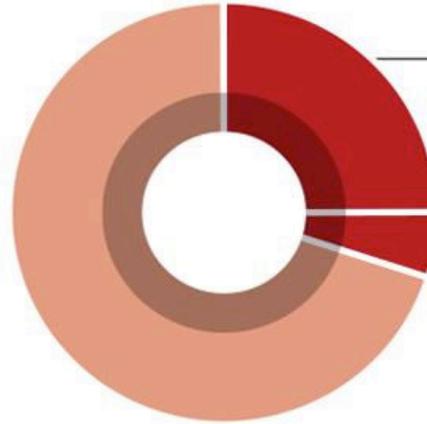
EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

- Alcune crisi possono essere precedute da sintomi che le preannunciano e che il soggetto avverte (“aura”)
- Alcune crisi possono essere provocate da fattori esterni come SLI, suoni
- Alcune crisi possono essere facilitate da mancanza di sonno, alcool, sostanze stupefacenti o stimolanti

In Italia

500mila

**Il numero stimato
di persone
che soffrono
di epilessia**



il **25-30%**
è affetto da forme
del disturbo
cerebrale che
non rispondono
ai farmaci

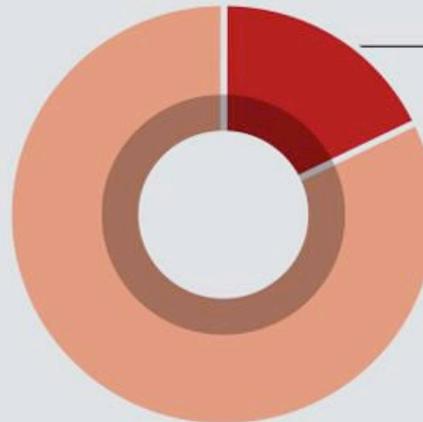
L'incidenza decresce
nell'infanzia da
150/100.000 nel primo
anno di vita a 45/100.000
a 9 anni.

30mila
I nuovi casi ogni anno

A 15 anni più dell'1%
dei bambini hanno
avuto almeno una
crisi e lo 0,7% ha una
epilessia.

785milioni
di euro l'anno

**La spesa
per ricoveri
e terapie**



139
milioni di euro
sono destinati
alla spesa
per farmaci

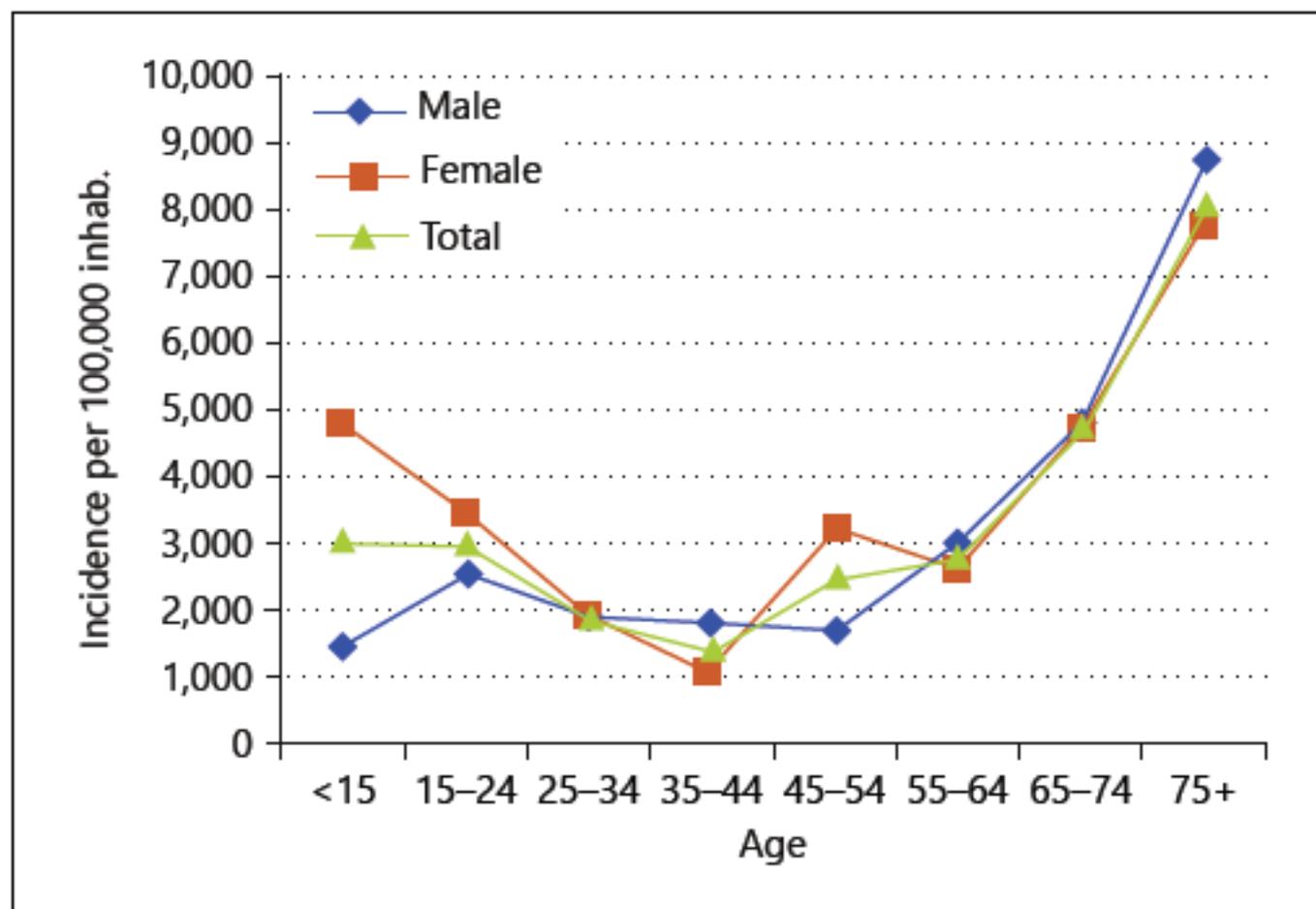
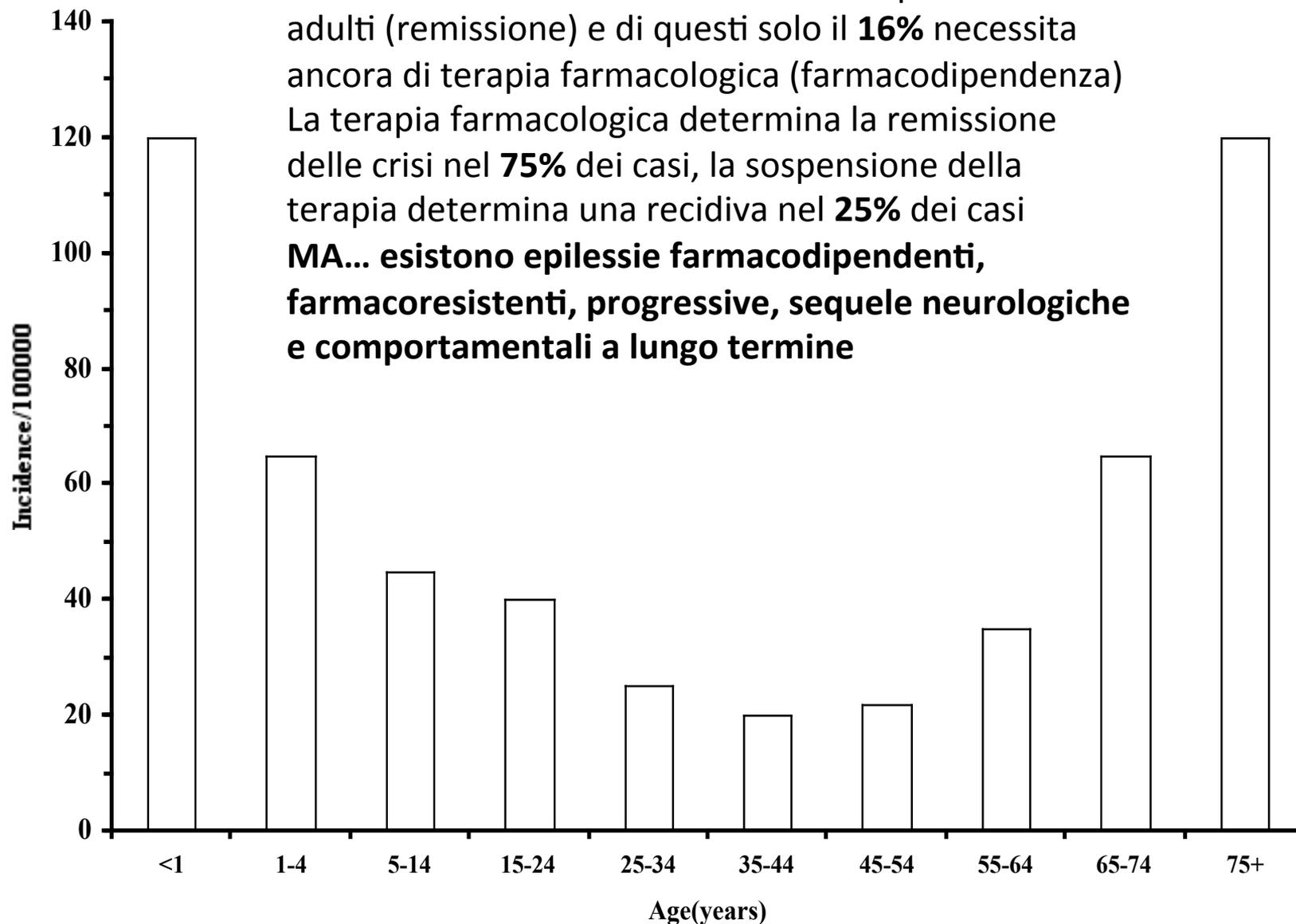


Fig. 2. Age- and sex-specific incidence in 2011.

Il **64%** dei bambini con crisi non hanno più crisi da adulti (remissione) e di questi solo il **16%** necessita ancora di terapia farmacologica (farmacodipendenza)
La terapia farmacologica determina la remissione delle crisi nel **75%** dei casi, la sospensione della terapia determina una recidiva nel **25%** dei casi
MA... esistono epilessie farmacodipendenti, farmacoresistenti, progressive, sequele neurologiche e comportamentali a lungo termine



EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

Indagini conoscitive eseguite in Italia hanno dimostrato che **quasi la metà degli insegnanti italiani** ha avuto a che fare con l'epilessia in classe e che almeno **una scuola su tre** si è trovata a dover far fronte a una crisi epilettica



EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

EZIOLOGIA

> ½ dei casi, l'eziologia dell'epilessia sfugge all'indagine anamnestica e neuroradiologica

Nell'altra metà dei casi, l'epilessia può essere attribuita a fattori lesionali o, più raramente, a fattori genetici

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

EZIOLOGIA

- Epilessie idiopatiche: assenza di lesioni organiche cerebrali, spesso con predisposizione genetica
- Epilessie criptogenetiche: con probabile lesione organica, non dimostrabile con le attuali tecniche diagnostiche
- Epilessie sintomatiche: espressione di una lesione strutturale focale o diffusa del SNC, congenita o acquisita, fissa o evolutiva, secondaria a cause prenatali, perinatali o post-natali

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

EZIOLOGIA

► **Fattori genetici**

- **trasmissione di predisposizione a epilessia:** non si conosce la causa (epilessia idiopatiche)
- **trasmissione della patologia epilettogena:** encefalopatie metaboliche, degenerative, malformative.

	Function	Locus	Epilepsy syndrome	Seizure types
GABRA1	Partial inhibition of GABA-activated currents	5q34	AD JME	TCS, myoclonic, absence
GABA _A α1 receptor subunit				
GABRG2	Rapid inhibition of GABAergic neurons	5q31	FS, CAE, GEFS*	Febrile, absence, TCS, myoclonic, tonic, partial
GABA _A receptor γ2 subunit				
GABRD	Decreased GABA _A receptor current amplitudes	1p36	GEFS*	Febrile and afebrile seizures
GABA _A receptor δ2 subunit				
SCN2A	Fast sodium influx initiation and propagation of action potential	2q24	GEFS* BFNIC	Febrile, afebrile generalised tonic and TCS
Sodium channel α2 subunit				
SCN1A	Somatodendritic sodium influx	2q24	GEFS* SMEI	Febrile, absence, myoclonic, TCS, partial
Sodium channel α1 subunit				
SCN1B	Coadjuvate and modulate α subunit	19q13	GEFS*	Febrile, absence, tonic tonic, myoclonic
Sodium channel β1 subunit				
KCNQ2	M current interacts with KCNQ3	20q13	BFNC	Neonatal convulsions
Potassium channel				
KCNQ3	M current interacts with KCNQ2	8q24	BFNC	Neonatal convulsions
Potassium channel				
ATP1A2	Dysfunction of ion transportation	1q23	BFNIC and familial hemiplegic migraine	Infantile convulsions
Na ⁺ , K ⁺ -ATPase pump				
CHRNA4	Nicotinic current modulation; interacts with β2 subunit	20q13	ADNFLE	Sleep-related focal seizures
Acetylcholine receptor α4 subunit				
CHRNB2	Nicotinic current modulation; interacts with α4 subunit	1p21	ADNFLE	Sleep-related focal seizures
Acetylcholine receptor β2 subunit				
LG1	Disregulates homeostasis, interactions between neurons and glia?	10q24	ADPEAF	Partial seizures with auditory or visual hallucinations
Leucine-rich, glioma activated				
CLCN2	Neuronal chloride efflux	3q26	IGE	TCS, myoclonic, absence
Voltage-gated chloride channel				
EFHC1	Reduced mouse hippocampal induced apoptosis	6p12-p11	JME	TCS, myoclonic
Protein with an EF-hand motif				
BRD2 (RING3)	?	6p21	JME	TCS, myoclonic
Nuclear transcriptional regulator				

AD=autosomal dominant. ADNFLE=autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. ADPEAF=autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. BFNC=benign familial neonatal convulsions. GEFS*=generalised epilepsy with febrile seizures plus. TCS=tonic-clonic seizures. MAE=myoclonic astatic epilepsy. SMEI=severe myoclonic epilepsy of infancy. BFNIC=benign familial neonatal-infantile convulsion. XL=X-linked. JME=juvenile myoclonic epilepsy.

Table 2: Identified genes for epilepsy

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

EZIOLOGIA

Fattori lesionali

– lesioni prenatali:

» embrio fetopatie: toxoplasmosi, rosolia, herpes, CMV

» malformazioni congenite: sclerosi tuberosa, malattia di Sturge Weber etc..

– Lesioni perinatali (durante o poco dopo il parto):

» trauma da parto, anossia, emorragia intracranica, crisi ipoglicemiche

– Lesioni postnatali:

» infiammazioni: meningiti, encefaliti

» stati di male epilettico: in corso di febbre alta

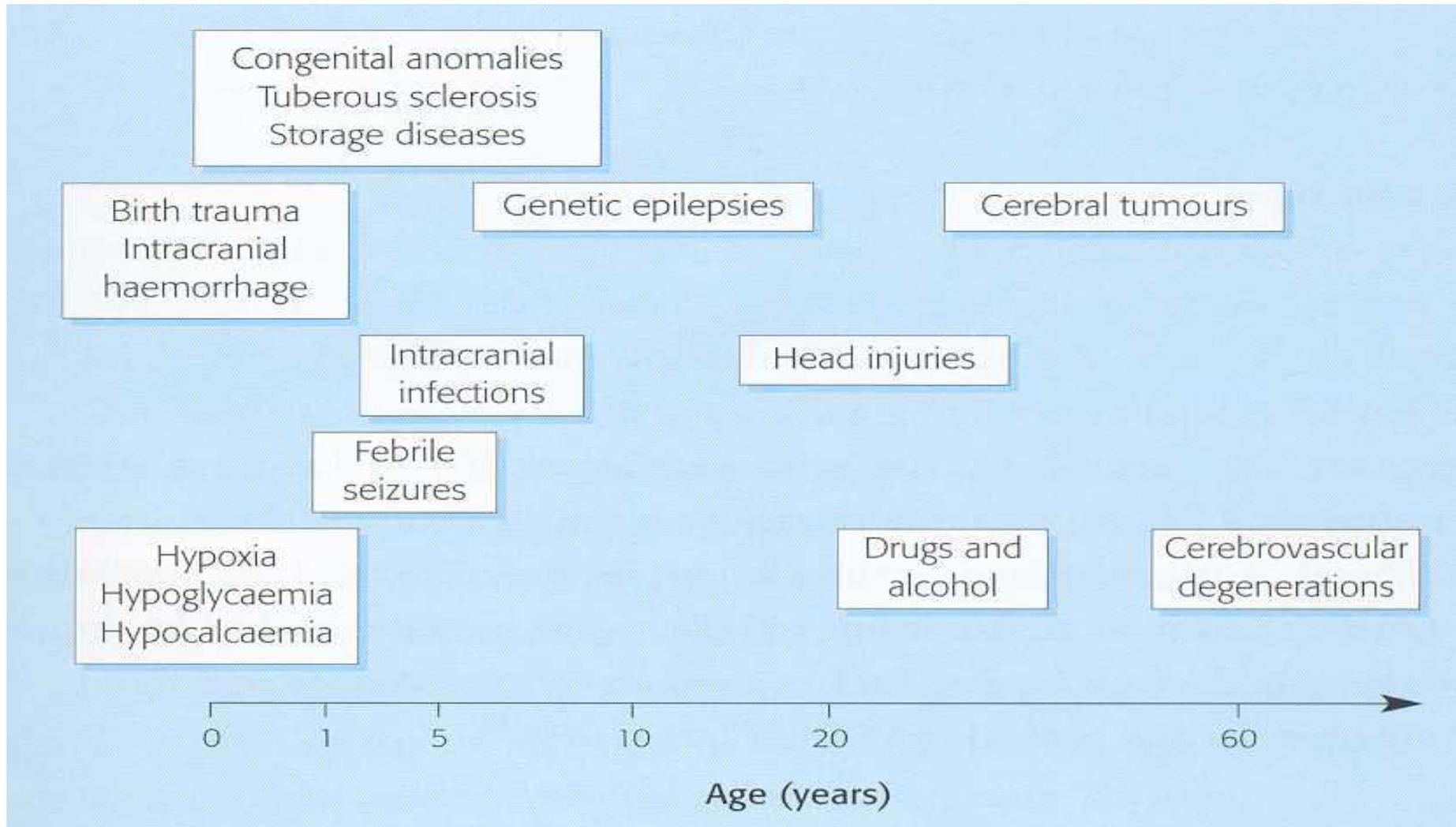
» traumi cranici: coma o amnesia post traumatica >24h, frattura infossata della volta cranica

» tumori in sede cerebrale: primitivi o metastasi

» angiomi

» ictus: sequele di infarti ischemici o emorragie

EPILESSIE SINTOMATICHE, possibili cause



Malattie spesso associate a crisi e sindromi epilettiche

Epilessia mioclonica progressiva (PME):

- ceroidolipofuscinosi
- sialidosi
- malattia di Lafora
- malattia di Unverricht-Lundborg
- distrofia neuroassonale
- MERRF
- atrofia dentatorubropallidoluisiana
- altre

Disturbi neurocutanei:

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

Malformazioni dovute ad anomalie dello sviluppo corticale:

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

Altre malformazioni cerebrali:

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

Malattie spesso associate a crisi e sindromi epilettiche

Tumori:

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

Anomalie cromosomiche:

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

Malattie monogeniche mendeliane con meccanismi patogenetici complessi:

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

Malattie metaboliche ereditarie:

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

Malattie spesso associate a crisi e sindromi epilettiche

Encefalopatie non progressive da lesioni cerebrali ischemiche, anossiche o infettive pre- perinatale:

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

Infezioni postatali:

- cisticercosi
- encefalite da Herpes
- meningite batterica
- altre

Altri fattori postatali:

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

Miscellanea:

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

EPILESSIE

Classificazione semeiologica

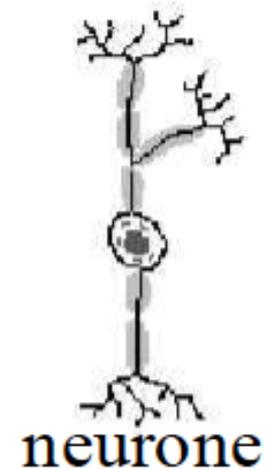
- Crisi parziali o focali
- Crisi generalizzate

EPILESSIE

Classificazione semeiologica

- Crisi parziali o focali
- Crisi generalizzate

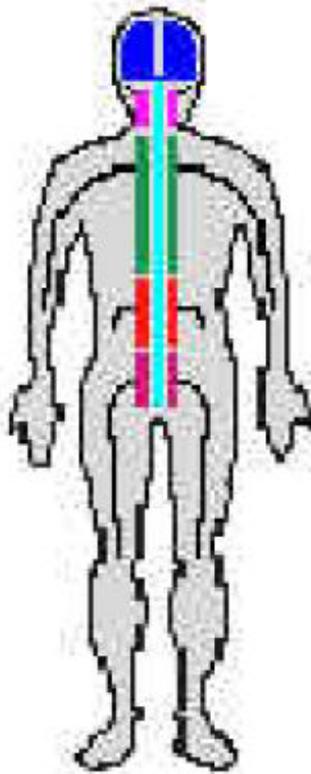
Una crisi epilettica è dovuta ad una improvvisa, eccessiva, incontrollata scarica elettrica di cellule nervose che può coinvolgere solo una parte o tutto il cervello.



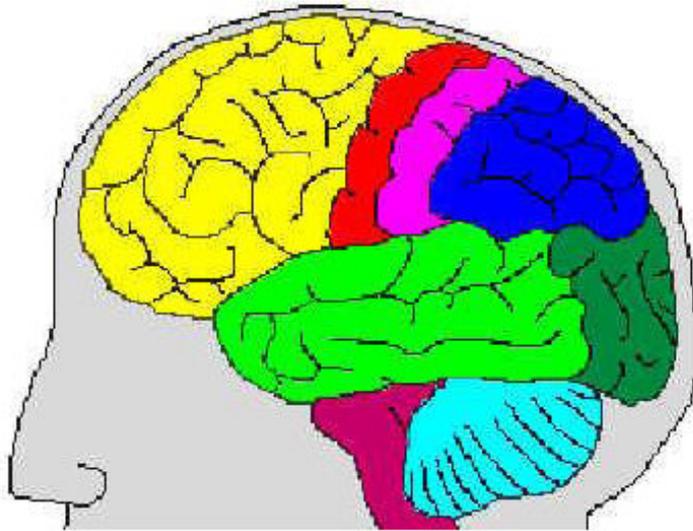
Quando la scarica avviene in una parte limitata del cervello dà luogo ad una **crisi focale**

Quando la scarica è diffusa fin dall'inizio tutto il cervello reagisce con una **crisi generalizzata**

Sistema Nervoso Centrale



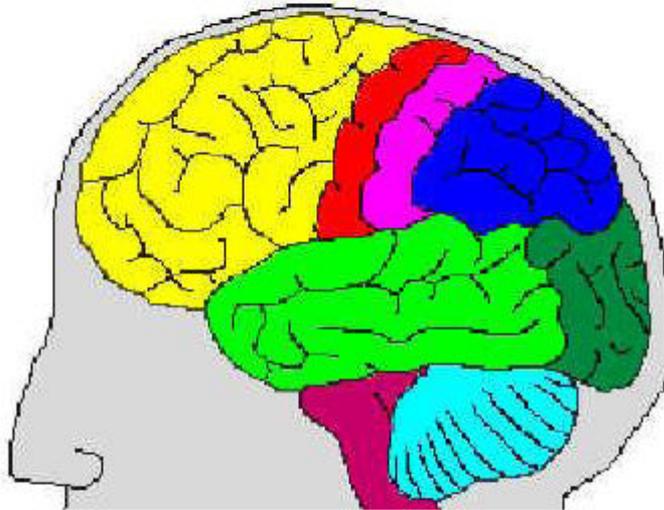
- Encefalo costituito da 2 Emisferi: il sinistro controlla la parte destra del corpo e viceversa
- Midollo Spinale manda le informazioni al cervello
- Nervi (cervicali, toracici, lombari, sacrali) raccolgono e trasmettono le informazioni dall'ambiente e dal corpo



- Ogni emisfero è suddiviso in LOBI
- La corteccia cerebrale ha aree Motorie Sensoriali e Associative
- I due emisferi regolano le parti inverse del corpo

Lobo Frontale	→	Pensiero
Giro Pre-centrale	→	Movimento
Giro Post-centrale	→	Tatto
Lobo Parietale	→	Tatto
Lobo Temporale	→	Suono
Lobo Occipitale	→	Visione

La semeiologia delle crisi epilettiche dipende dall'origine topografica e dalla propagazione delle scariche neuronali



Lobo Frontale	>>	Pensiero
Giro Pre-centrale	>>	Movimento
Giro Post-centrale	>>	Tatto
Lobo Parietale	>>	Tatto
Lobo Temporale	>>	Suono
Lobo Occipitale	>>	Visione

Le crisi epilettiche possono manifestarsi con segni motori, sensitivi, sensoriali, vegetativi o psichici a seconda dell'area interessata dalla scarica epilettica e possono essere accompagnate o meno da alterazione dello stato di coscienza

CRISI PARZIALI O FOCALI:

La scarica parossistica interessa almeno inizialmente una singola area corticale

Importanza delle caratteristiche cliniche d' esordio per la localizzazione del focolaio epilettogeno

Crisi convulsive parziali semplici (senza modificazioni dello stato di coscienza)

Crisi convulsive parziali complesse (con alterazione dello stato di coscienza)

CRISI GENERALIZZATE: le manifestazioni cliniche ed EEG indicano un coinvolgimento fin dall' inizio di entrambi gli emisferi; spesso vi è una alterazione dello stato di coscienza

Crisi generalizzate non convulsive (non motorie):

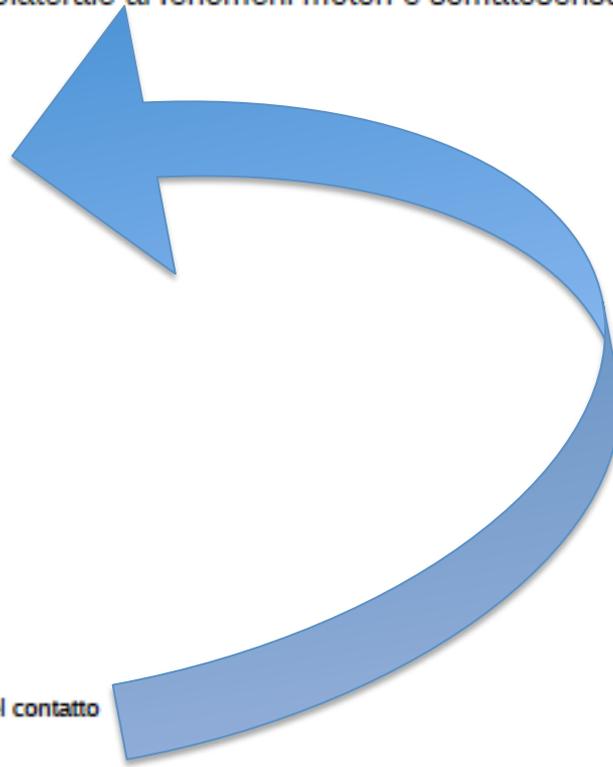
- assenze tipiche
- assenze atipiche (maggior coinvolgimento del tono muscolare, perdita di tono o ipertonìa ad inizio e risoluzione meno brusca)

Crisi generalizzate convulsive (motorie):

- crisi miocloniche (contrazioni muscolari brevi, bilaterali)
- crisi cloniche (movimenti bilaterali, ritmici, simmetrici)
- crisi toniche (contrazione muscolare persistente assiale, assorizomeliche)
- crisi atoniche (improvvisa riduzione o abolizione del tono muscolare distrettuale o diffuso con caduta a terra)

Classificazione internazionale delle crisi epilettiche (ILAE, 1981)

- Generalizzate
 - Toniche (scariche di attività rapida >10Hz di basso voltaggio)
 - Cloniche (scariche di attività rapida e onde lente)
 - Tonico-cloniche (scariche a 10 Hz che rallentano progressivamente, comparsa di onde lente nella fase clonica)
 - Miocloniche (polipunte-onda o punte e onde o onde aguzze e lente)
 - Atoniche (= toniche)
 - Assenze (punte-onda simmetriche a 3 Hz)
 - Assenze atipiche (variabili, complessi irregolari di punte-onda, attività rapida, possono essere asimmetriche)
- Focali (o parziali) (attività parossistica controlaterale ai fenomeni motori e somatosensoriali)
 - Semplici
 - Con fenomeni motori
 - Crisi focali motorie con marcia jacksoniana
 - Crisi focali motorie senza marcia
 - Versive
 - Posturali
 - Fonatorie
 - Con fenomeni somatosensoriali o speciali
 - Somatosensoriali
 - Visive
 - Uditive
 - Olfattive
 - Gustative
 - Vertiginose (vestibolari)
 - Con fenomeni autonomici
 - Con fenomeni psichici
 - Disfasiche
 - Dismnesiche (déjà-vu, déjà-vécu, jamais-vu)
 - Cognitive
 - Affettive
 - Allucinazioni complesse
 - Complesse
 - Esordio parziale semplice con successiva perdita del contatto
 - Esordio con perdita del contatto
 - Crisi parziali con secondaria generalizzazione
- La cui natura focale o generalizzata non è determinata
 - Spasmi infantili



EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

Riassumendo...

1. Parziale (o focale) semplice: caratteristica principale è il mantenimento dello stato di coscienza
2. Parziale complessa: alterazione dello stato di coscienza della durata variabile 30''-2', spesso associata a movimenti afinalistici (schioccare labbra, torsione mano...)
3. Parziale secondariamente generalizzata
4. Generalizzata



**Crisi
Parziale**



**Crisi Parziale
sec. Generalizzata**



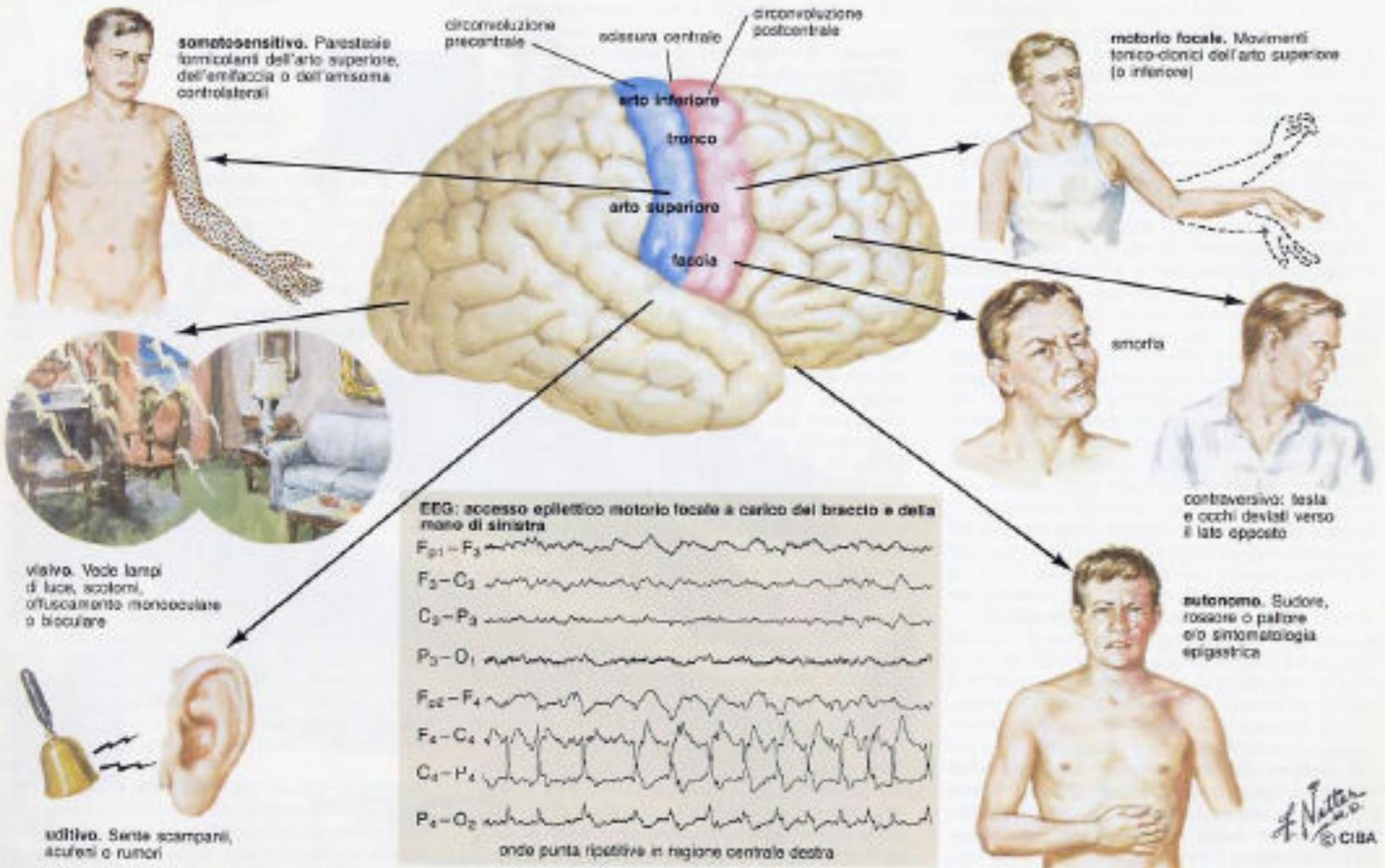
**Crisi
Generalizzata**

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

Come si manifestano le crisi? Riepilogo

- Breve e improvviso disturbo delle funzioni nervose
- Sintomi diversi da caso a caso a seconda della funzione delle aree cerebrali coinvolte dalla scarica epilettica
- Le crisi in genere hanno breve durata (< 1 min)
- Frequenza variabile da rara a pluriquotidiana
- Spesso nell'intervallo tra le crisi non vi è alcun disturbo

accessi epilettici parziali semplici



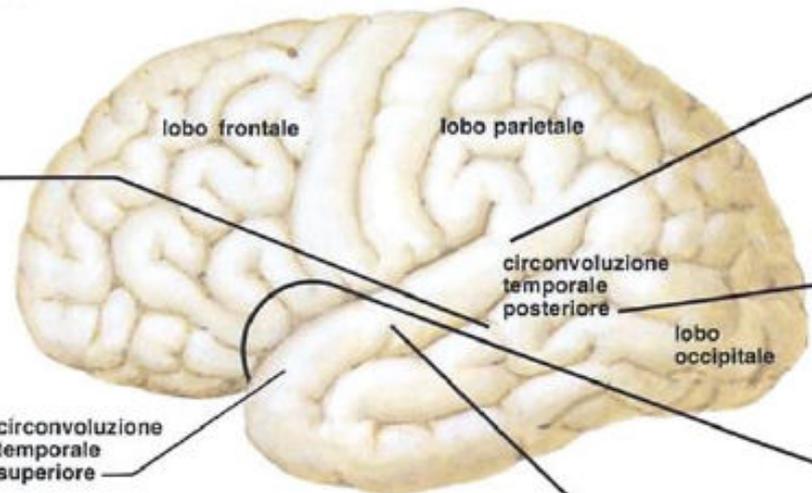
PARZIALE SEMPLICE

indebolimento della coscienza:
turbe della conoscenza e affettive



stato sognante; espressione vuota e
assente; déjà vu; jamais vu; o paura

accessi epilettici parziali complicati



allucinazioni uditive
distinte. Sente
una musica, ecc.

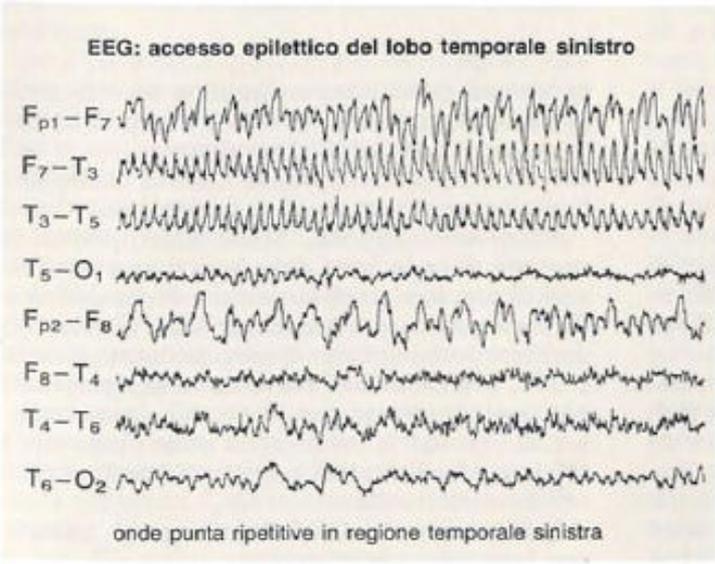


allucinazioni visive distinte.
Vede una casa e alberi che non esistono



odori
sgradevoli
o strani

allucinazioni olfattive

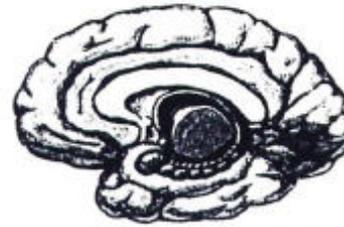


fenomeni psicomotori.
Movimenti di masticazione,
umettamento
delle labbra,
automatismi
(vestirsi e
svestirsi)



disfasia

PARZIALE COMPLESSA



La maggior parte degli automatismi origina nel lobo temporale o frontale e interessa strutture limbiche e paralimbiche



Il paziente può continuare inconsciamente l'attività precedente l'accesso



Attività ripetitiva, apparentemente mirata a qualche scopo, come vestirsi e svestirsi o arrembiare con i bottoni



Movimenti di appallottolamento con le dita



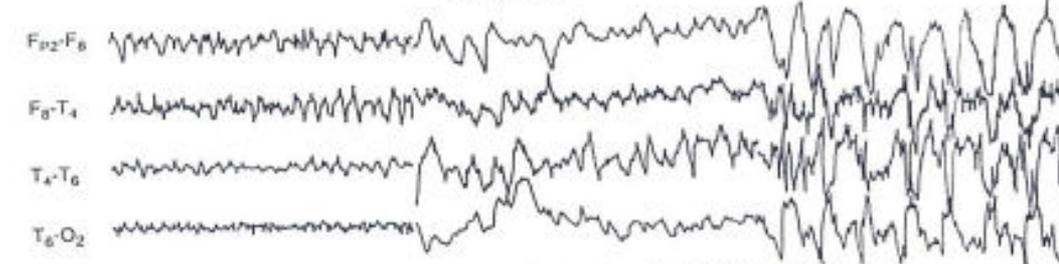
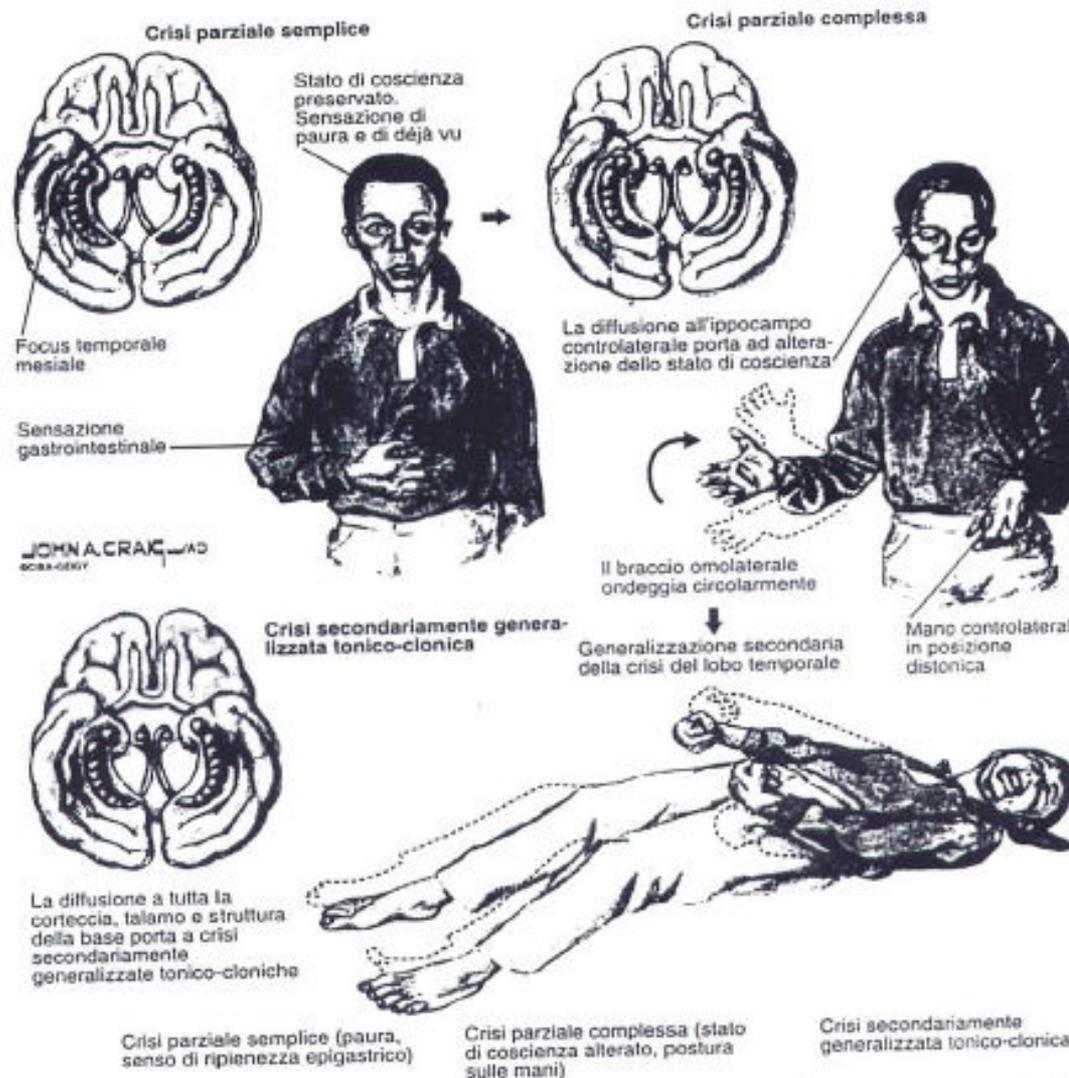
Gli stessi automatismi sono ricorrenti con le crisi successive

Movimenti bizzari a pedalata

* AUTOMATISMI

PARZIALE SECONDARIAMENTE GENERALIZZATA

L'inizio può essere come parziale semplice o complessa, talvolta la generalizzata si verifica subito, senza fenomeni focali clinicamente rilevabili



EEG. Progressione delle crisi nell'epilessia del lobo temporale

EPILESSIA NELL'ETA' EVOLUTIVA

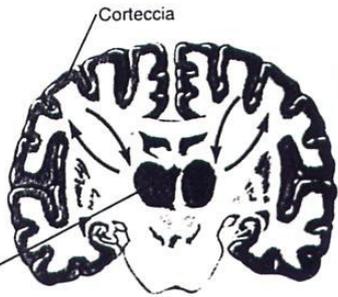
Principali crisi generalizzate

1. Assenze
2. Mioclonie
3. Crisi tonico-cloniche (grande male): perdita di coscienza, irrigidimento tonico, scosse cloniche, caduta a terra, trisma, perdita di urine

1. ASSENZE

Crisi di assenza

Le crisi di assenza nascono probabilmente da interazioni anomale tra corteccia e talamo



Accesso generalizzato bilaterale simultaneo

Perdita di attenzione
Sguardo fisso nel vuoto
Battito palpebrale e rotazione degli occhi in alto

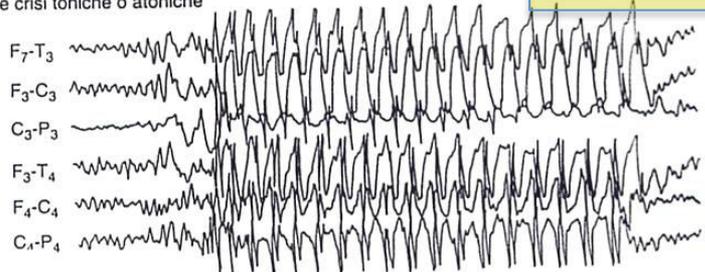


Comparsa improvvisa
2-15 secondi
Cessazione improvvisa

Bambino vigile e attento prima e dopo la crisi

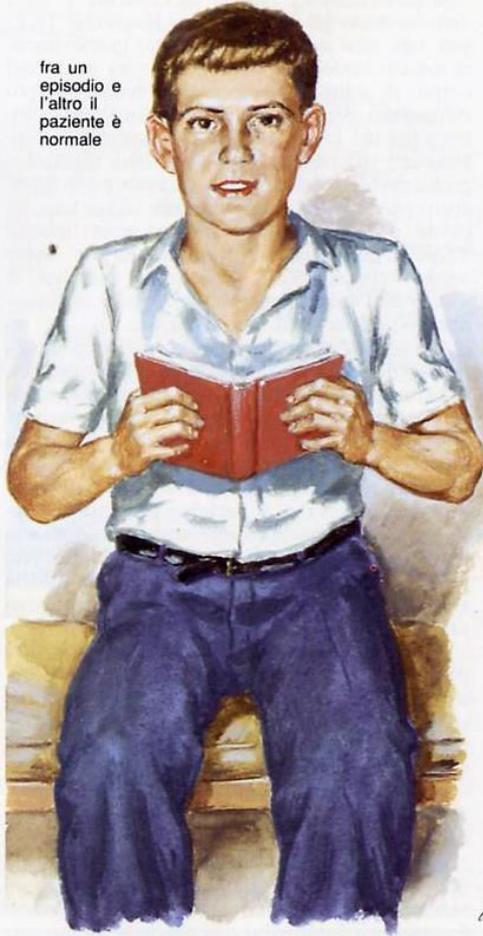


EEG. Quadro dell'assenza atipica. Le crisi di assenza atipica possono essere associate a ritardo mentale e crisi toniche o atoniche



EEG. Quadro dell'assenza tipica

Crisi di assenza tipica. Perdita di coscienza e di reattività per circa 2-15 secondi



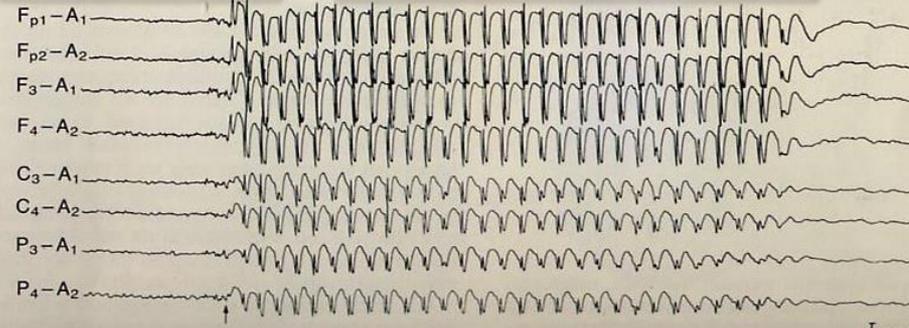
fra un episodio e l'altro il paziente è normale



accesso: sguardo vuoto, deviazione degli occhi verso l'alto, battito delle palpebre (3/sec.), nessuna attività, mancanza di responsività

EEG normale fra un episodio e l'altro

assenza (scariche polipunta-onda generalizzate di 3/sec.)



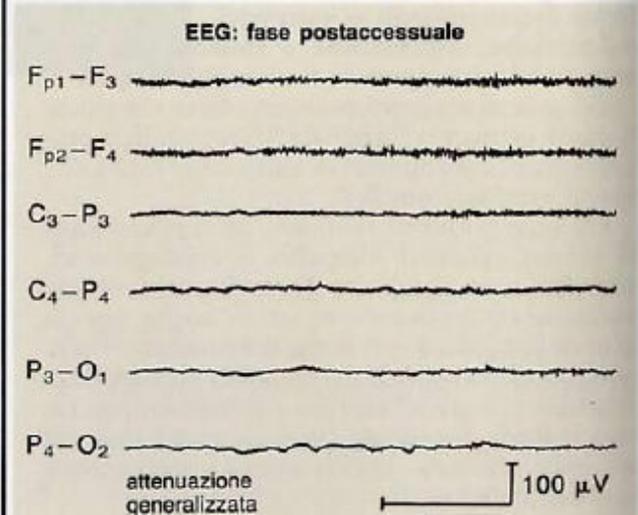
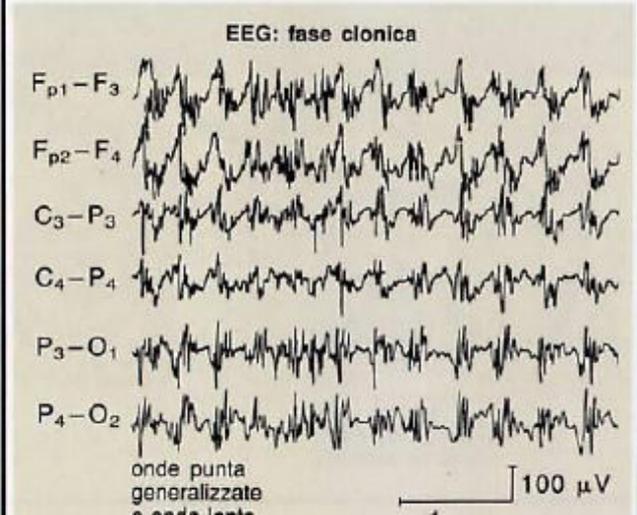
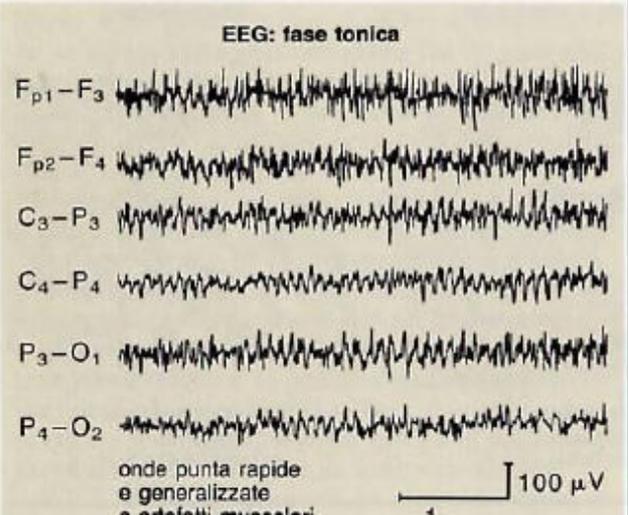
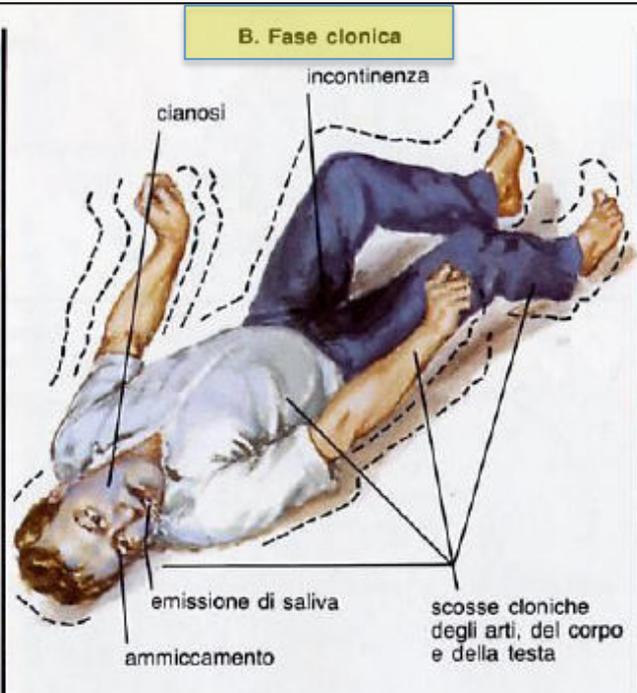
Crisi a tipo assenza



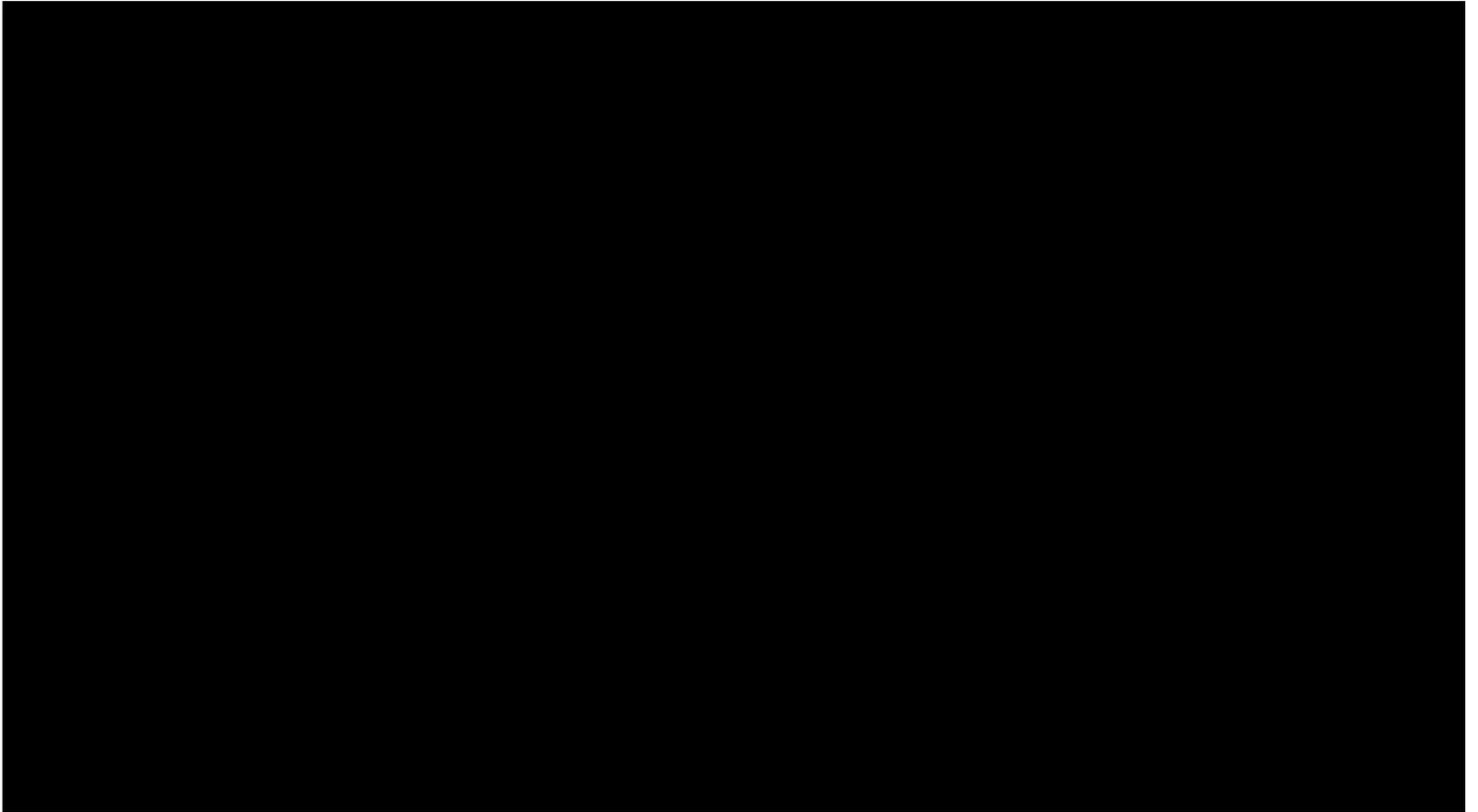
2. Crisi miocloniche

myoclonic seizure

3. Crisi tonico-clonica



Crisi tonico clonica



EPILESSIE IN ETA' EVOLUTIVA

Focali idiopatiche	Epilessia benigna dell'infanzia con parossismi centro-temporali (rolandica)	3-13 anni	Remissione spontanea alla pubertà-16 anni
	Epilessia idiopatica a parossismi occipitali, esordio precoce	2-8 anni	Remissione alla pubertà
	Epilessia idiopatica a parossismi occipitali, esordio tardivo	6-17 anni	Remissione 18 anni
Focali sintomatiche	Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale	4-12 anni	Remissione variabile o farmacodipendente
	Altre epilessie lobarie sintomatiche	variabile	Variabile, spesso farmacodipendenti
	Sindrome di Rasmussen	6-12 anni	Progressiva, infausta
	Sindrome emiconvulsioni-emiplegia	1-5 anni	Farmacoresistente
	Crisi parziali migranti dell'infanzia	0-2 anni	Farmacoresistente, infausta
Autosomico-dominanti	Convulsioni neonatali familiari benigne	neonato	Remissione spontanea
	Convulsioni infantili familiari benigne	0-1 anno	Remissione spontanea
	Epilessia frontale notturna autosomico-dominante	Prescolar e-scolare	Prognosi variabile, talora farmacodipendente
	Epilessia familiare del lobo temporale laterale	variabile	Prognosi variabile, talora farmacodipendente
	Epilessie generalizzate con crisi febbrili plus (GEFS+)	variabile	Prognosi variabile, talora farmacodipendente

Generalizzate idiopatiche	Epilessia mioclonica benigna dell'infanzia	3 mesi-3 anni	Remissione spesso entro i 5 anni
	Epilessia con crisi mioclono-astatiche	3-5 anni	Prognosi variabile
	Epilessia-assenze dell'infanzia	5-6 anni	Remissione alla pubertà
	Epilessia con assenze miocloniche	1-12 anni	Prognosi variabile
	Epilessia-assenze dell'adolescente	10-12 anni	Variabile, spesso farmacodip.
	Epilessia mioclonica giovanile	12-18 anni	Variabile, spesso farmacodip.
	Epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate	12-18 anni	Variabile, spesso farmacodip.
Encefalopatie epilettiche	Sindrome di Ohtahara	0-6 mesi	Infausta
	Sindrome di West	0-2 anni	Variabile da remissione a farmacoresistente
	Sindrome di Dravet (epilessia mioclonica severa)	0-2 anni	Farmacoresistente, progressiva
	Sindrome di Lennox-Gastaut	3-10 anni	Farmacoresistente
	Sindrome di Landau-Kleffner	3-6 anni	Remissione 8-12 anni, parziale?
	Epilessia con punte-onda continue nel sonno lento	4-7 anni	Remissione 8-12 anni, parziale?
	Epilessie riflesse (fotosensibili, altre)	Età scolare	Prognosi variabile
	Crisi febbrili	3-5 anni	Remissione a 3-6 anni

PRINCIPALI FORME DI EPILESSIA in ETA' PEDIATRICA

Incidenza media annuale 0.7%

EPILESSIE PARZIALI IDIOPATICHE

Forme età legate, senza lesione anatomica

Forme benigne per la notevole possibilità di remissione

Criteri clinici:

1. assenza di deficit neurologici e di ritardo mentale
2. storia familiare di epilessia idiopatica
3. età d' insorgenza > 18 mesi
4. crisi brevi con buona risposta al trattamento
5. crisi con sintomatologia versatile ma non polimorfa nello stesso soggetto (mai crisi toniche o atoniche)
6. assente deficit post-critico prolungato
7. normale sviluppo neuropsicologico

EPILESSIE PARZIALI IDIOPATICHE

Criteri EEG (di presumibilità, non di certezza):

- attività di fondo normale
- anomalie focali tipiche
- possibili anomalie multifocali dello stesso tipo
- possibilità di brevi bouffées di complessi punta-onda generalizzati, che non incrementano nel sonno lento
- organizzazione normale nel sonno
- aumento delle anomalie focali nel sonno senza cambiamento di morfologia

Epilessie focali idiopatiche

- L'epilessia rolandica (epilessia benigna con parossismi centro-temporali) è la più frequente e la più benigna delle sindromi epilettiche dell'infanzia
Età tra 3-13 anni (picco 9-10 anni)
- Remissione spontanea, anche senza terapia
- Crisi tipiche: risveglio notturno con contrazione emifaciale, suoni gutturali, scialorrea e anartria, talvolta crisi tonica o clonica all'arto superiore
- Tipico EEG intercritico: punte bifasiche centro-temporali
- RM encefalo negativa
- Forme atipiche (EEG atipico, crisi atoniche): peggiorano con Carbamazepina!
- Prognosi funzionale e cognitiva eccellente nelle forme tipiche

Epilessie focali idiopatiche

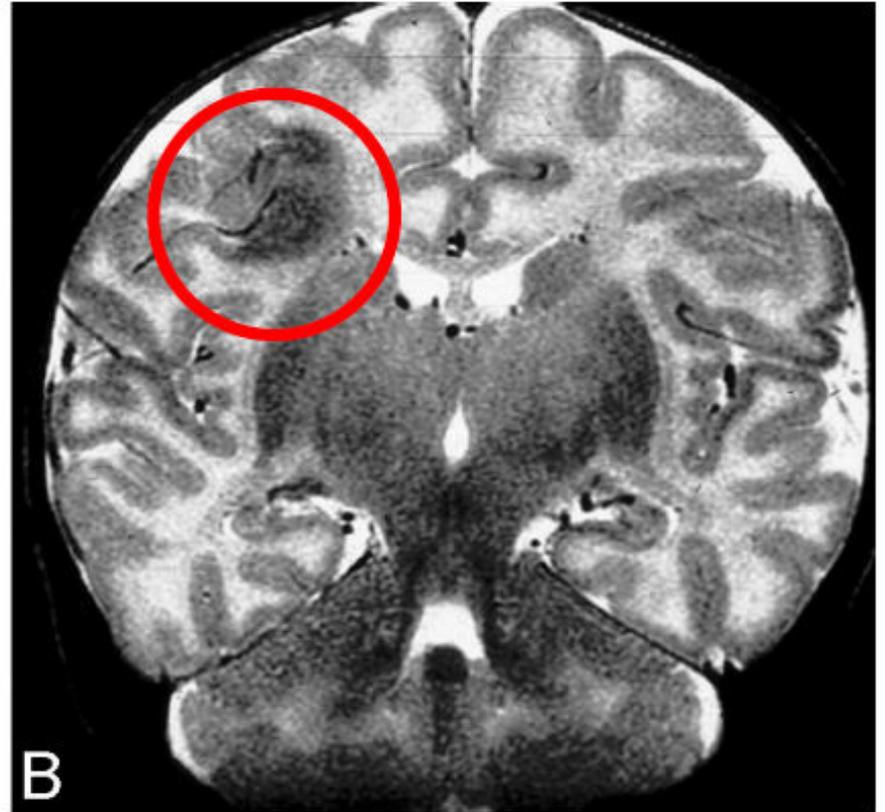
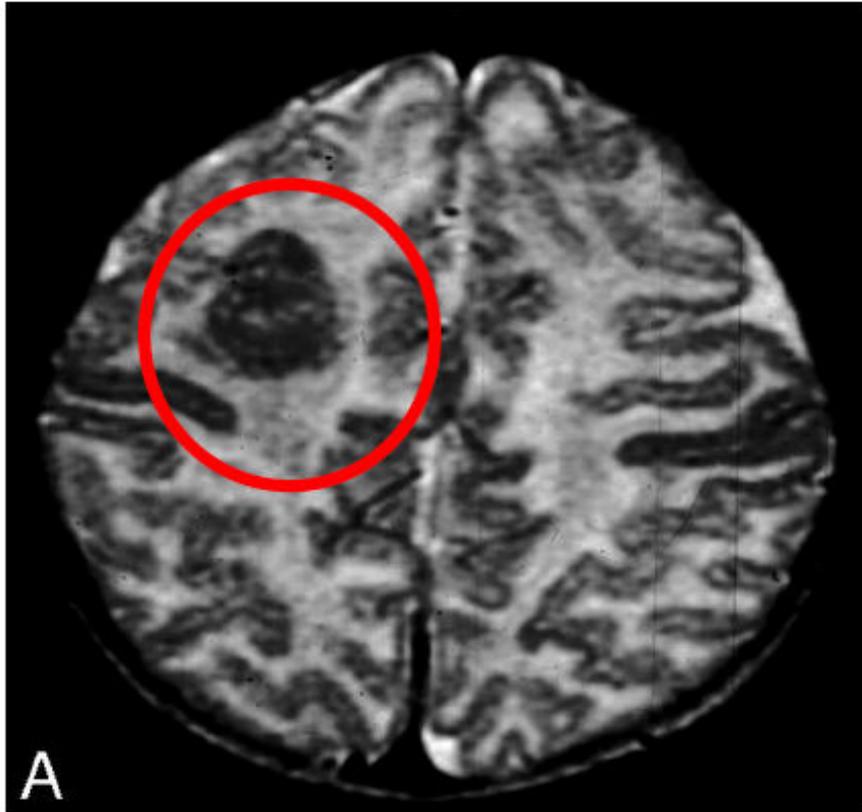
- L'epilessia benigna con parossismi occipitali esiste in due forme, una più rara e tardiva (6-17 anni) con crisi visive ed emicrania post-critica, una più frequente e precoce (2-8 anni) con crisi sporadiche in sonno di deviazione tonica dello sguardo e del capo (crisi oculo- e cefalogire), vomito e talvolta clonie agli arti dallo stesso lato
- Entrambe hanno un'ottima prognosi, anche senza terapia (ma è difficile evitare il trattamento)

Epilessi focali sintomatiche

- Nel complesso sono il 40% di tutte le epilessie infantili
- Sono definite: dall'origine lobare (crisi temporo-mesiali, temporo-laterali, frontali, occipitali ecc.) e dalla presenza di reperti focali corrispondenti alla RM encefalo (sclerosi ippocampale o malformazioni corticali)
- La sclerosi ippocampale può non essere evidente all'esordio e potrebbe essere in parte secondaria alle crisi
- L'epilessia temporale mesiale con sclerosi ippocampale segue spesso una storia di crisi febbrili ripetute e complicate, prolungate (NON le crisi febbrili semplici isolate)
- Le crisi temporo-mesiali sono crisi limbiche, con sensazione epigastrica ascendente, paura intensa, automatismi oro-alimentari, alterazioni della coscienza, iperfissazione dello sguardo, spesso afasia e confusione post-critica (diagnosi differenziale con crisi comportamentali)
- Prognosi epilettologica: dipende dalla farmacosenibilità, spesso sono resistenti al trattamento ed è necessaria lobectomia
- Prognosi funzionale: lieve deterioramento cognitivo, disturbi della memoria e delle funzioni esecutive, disturbi di personalità
- Le crisi occipitali sintomatiche sono in genere difficili da riconoscere perché generalizzano velocemente (approfondire i sintomi visivi iniziali)

Focal cortical Dysplasia o displasia di Taylor.

ispessimento corticale nel lobo frontale destro.



Esempio di causa di epilessia focale: lesioni dello sviluppo nella corteccia frontale di pazienti con epilessia, **displasia di Taylor.**

Epilessie autosomico-dominanti

- Sono un gruppo molto eterogeneo da un p.d.v. clinico, includono convulsioni neonatali e infantili familiari benigne, GEFS+ e alcune epilessie focali ereditarie
- L'epilessia frontale notturna autosomico-dominante è piuttosto frequente, ma va differenziata dall'epilessia frontale sintomatica, anch'essa frequente (malformazioni corticali)
- Crisi frontali: brevi, in sonno, con risveglio, apertura e fissità dello sguardo, espressione impaurita, contatto parziale con l'ambiente, fenomeni motori diversi da semplici (postura tonica asimmetrica) a complessi (crisi ipermotorie). Le crisi frontali in veglia sono rare ma possono causare la caduta improvvisa e difficoltà di diagnosi differenziale.
- La prognosi epilettologica è variabile, spesso permangono crisi sporadiche nonostante il trattamento
- Prognosi funzionale variabile: talora deficit cognitivi

Epilessie generalizzate idiopatiche

- Farmacosensibili (prima scelta: Acido valproico)
- RM encefalo negativa
- EEG: tipiche punte e polipunte-onde a 3 Hz intercritiche
- Prognosi migliore per l'epilessia-assenze del bambino, che va incontro a remissione farmacologica e non necessita di trattamento dopo la pubertà
- Prognosi leggermente peggiore e variabile per epilessia-assenze dell'adolescente
- Epilessia mioclonica giovanile ed epilessia con crisi tonico-cloniche sono farmacodipendenti
- Prognosi molto variabile per epilessia mioclono-astatica e assenze miocloniche, che possono andare in remissione con ottimo recupero cognitivo oppure (30%) evolvere in encefalopatia epilettica

EPILESSIE GENERALIZZATE IDIOPATICHE

1.EPILESSIA A TIPO ASSENZA DELL' INFANZIA

Forma generalizzata, non convulsiva, età-legata (3-12 anni),
con picco a 6-7 anni

Maggiore incidenza nel sesso femminile

Le assenze sono caratterizzate da perdita dello stato di
vigilanza e responsività, con inizio e fine bruschi

Risoluzione spontanea

Sono in genere pluriquotidiane, di breve durata

Possibile associazione con fenomeni motori, automatismi
autonomici

EPILESSIA A TIPO ASSENZA DELL' INFANZIA

EEG caratteristico: complessi punta-onda a 3 c/s regolari, bilaterale, sincroni e simmetrici con maggiore ampiezza sulle regioni frontocentrali ad inizio e fine bruschi

L' iperpnea è una prova di attivazione fondamentale

Normale attività di base intercritica

Farmaci di scelta: valproato ed etosuccimide

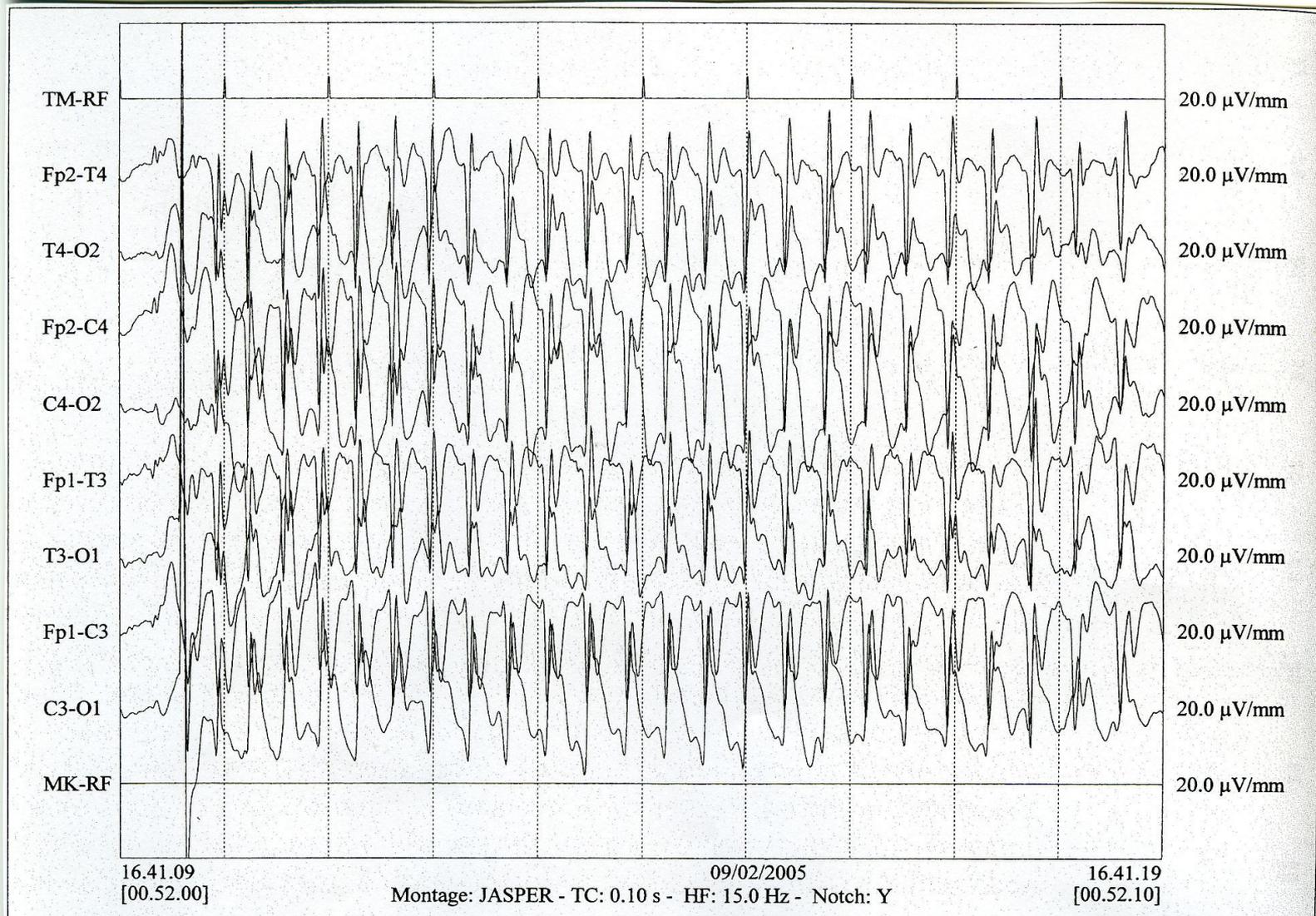


Figura 8.

EEG: scariche di complessi punta-onda a 3 c/s regolari bilaterali, sincroni, simmetrici, tipiche delle assenze.

2. EPILESSIA MIOCLONICA GIOVANILE

(Sindrome di Janz)

Forte predisposizione ereditaria

Esordisce alla pubertà

Crisi caratterizzate da scosse miocloniche bilaterali, isolate, continue, aritmiche, irregolari, prevalenti agli arti superiori

Frequente l'associazione con crisi tonico-cloniche generalizzate poco dopo il risveglio e con assenze isolate

Fattore scatenante: deprivazione di sonno

EEG critico ed intercritico: complessi punta e polipunta-onda rapidi $> 3\text{c/s}$, generalizzate, irregolari

C'è spesso fotosensibilità



Figura 9.

EEG: complessi polipunta-onda rapidi generalizzati attivati dalla stimolazione luminosa intermittente (SLI).

3. EPILESSIA CON CRISI GENERALIZZATE AL RISVEGLIO

Esordisce prevalentemente in adolescenza

Crisi al risveglio con iniziale fase tonica, seguita da fase tonico-clonica.

EEG: complessi punta-onda con frequenza > 3 c/s

Fotosensibilità

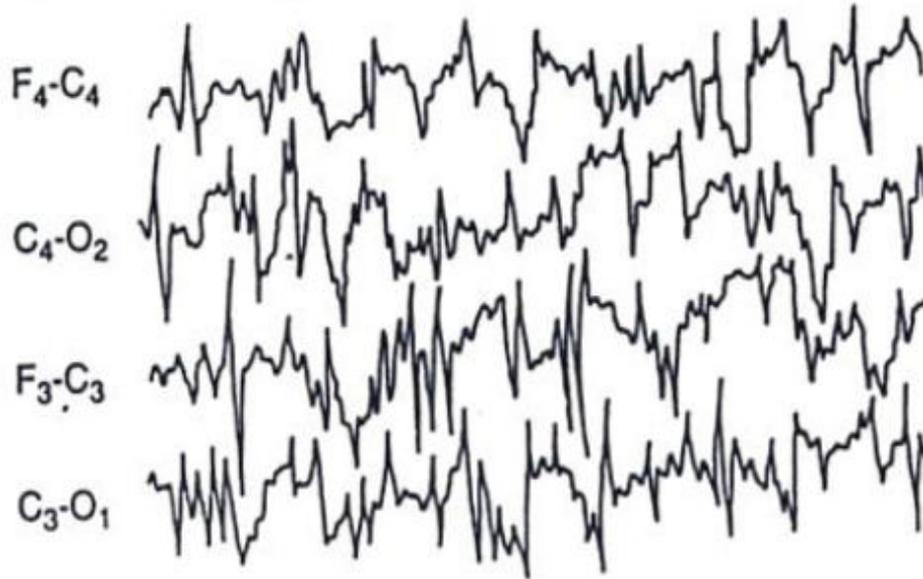
Farmaci indicati: valproato, lamotrigina, fenobarbital, clobazam

Encefalopatie epilettiche

- Circa il 40% delle epilessie dei primi 3 anni di vita
- Gruppo eterogeneo per eziologia: genetica, malformativa o lesionale
- Tutte caratterizzate da grave deterioramento clinico, sia epilettologico che funzionale, in assenza di trattamento
- Prognosi farmacologica variabile, dipende più dall'eziologia che dalle crisi
- Terapie farmacologiche con effetti collaterali importanti e polifarmacoterapie spesso necessarie
- Sindrome di Ohtahara (precoce, progressiva, infausta), Sindrome di West (buona prognosi se criptogenetica, cattiva se sintomatica), Sindrome di Dravet (generalmente progressiva con pessima prognosi funzionale), Sindrome di Lennox-Gastaut (crisi polimorfe, farmacoresistenti, spesso evoluzione di una West sintomatica), Sindrome di Landau-Kleffner (afasia epilettica acquisita) ed epilessia con punte-onda continue nel sonno (migliorano con pubertà, generalmente con sequele in disturbo del linguaggio e disturbi cognitivi, farmacodipendenti, ma dipende dall'eziologia: cercare malformazioni corticali)

Sindromi epilettiche

Spasmi infantili (sindrome di West)



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



Fig. 11.6. Spasmi infantili in flessione in fase critica in un bambino con NF1.



Sindrome di West



SINDROME DI WEST

“SINDROME DEGLI SPASMI INFANTILI”

Sindrome epilettica tipica del 1°anno di vita

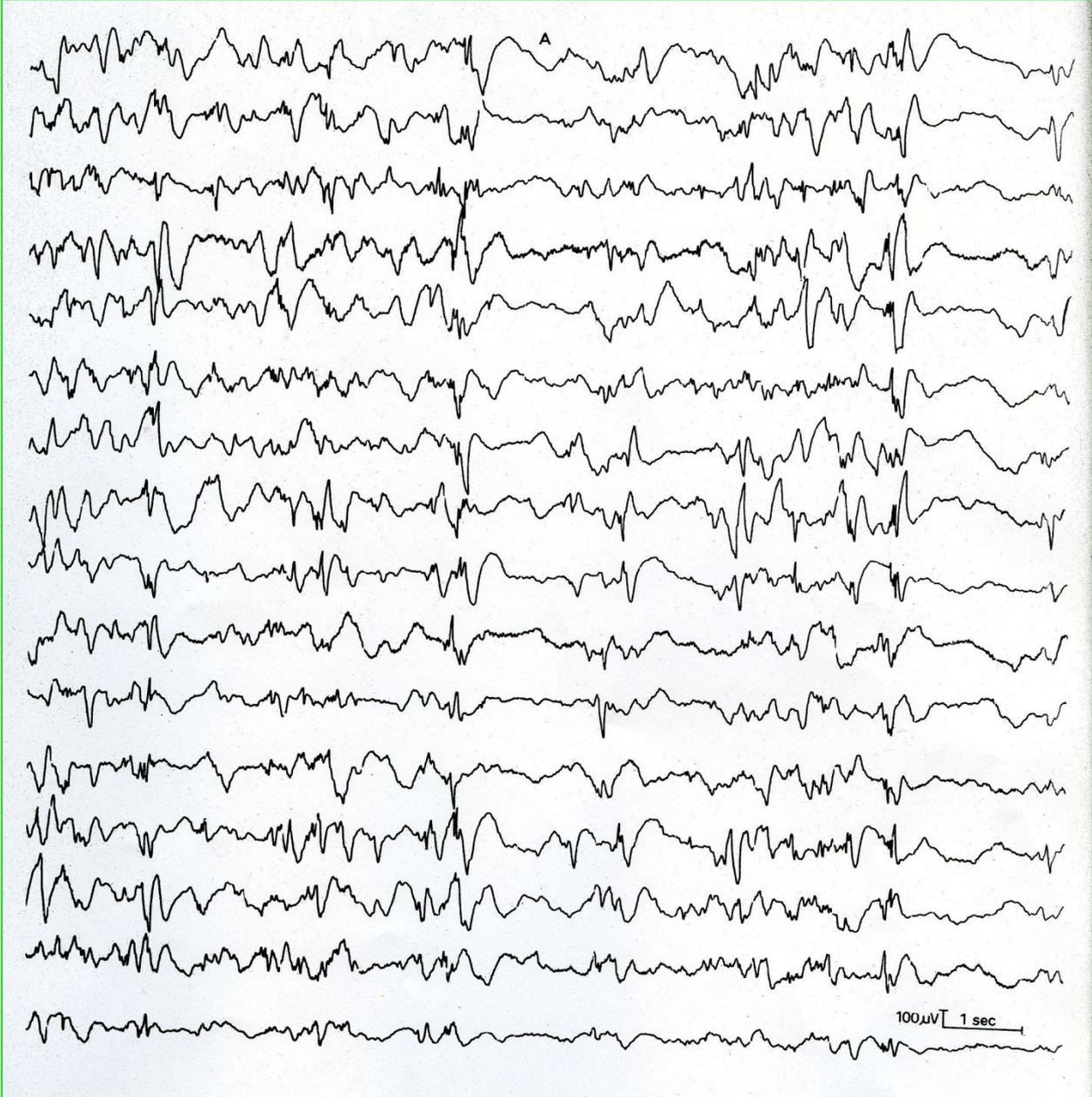
(picco tra 3-7 mesi)

Incidenza: 1/3000

- 1) Crisi caratteristiche: Spasmi in flessione brusca ed improvvisa del capo, del tronco e degli arti (in abduzione) *tic di Salaam*, *convulsioni a coltello a serramanico*
a grappolo, con frequenza progressiva, fino a pluriquotidiane soprattutto al risveglio
Spasmi misti: in flesso-estensione
Spasmi in estensione più rari

- 2) Arresto dello sviluppo psicomotorio
e successiva regressione delle acquisizioni psicomotorie con
scomparsa del sorriso, apatia, ipotonia

- 3) EEG ipsaritmico: disorganizzazione caotica del ritmo di
fondo, sostituito da potenziali lenti di voltaggio molto
elevato, punte, e complessi punta-onda multifocali



EZIOLOGIA

FORMA PRIMARIA o *idiopatica*, criptogenetica

FORMA SECONDARIA o *sintomatica*:

- a) Encefalopatia ipossico-ischemica pre-perinatale
- b) Embriofetopatia infettiva (CMV, Toxoplasma, Rosolia)
- c) Difetti di sviluppo SNC (Lissencefalia, displasia, noduli, polimicrogiria, doppia corteccia)
- d) Patologie metaboliche (fenilchetonuria, ecc.)
- e) Sindromi neurocutanee (sclerosi tuberosa, NF1, ecc)
- f) Patologie cromosomiche (sindrome di Down, X-fragile)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Dolore colico, riflesso di Moro, Mioclono benigno

TERAPIA

ACTH o cortisonici

VIGABATRIN

Lamotrigina e Topiramato, farmaci più recenti

PROGNOSI

PEGGIORE NELLE FORME SINTOMATICHE CON POSSIBILE

EVOLUZIONE NELLA SINDROME di LENNOX-GASTAUT

SINDROME di LENNOX-GASTAUT

Grave forma di epilessia generalizzata

Età d' insorgenza 1-8 anni (max incidenza tra 3-5 anni)

Prognosi sfavorevole

Preceduta spesso da altre sindromi epilettiche precoci

(S. West, ecc)

Secondaria nella maggioranza dei casi, rare le forme
criptogenetiche

1) CRISI EPILETTICHE POLIMORFE:

a. Crisi toniche nel sonno

b. crisi atoniche con caduta a terra (anche settoriali)

c. crisi miocloniche bilaterali, simmetriche, brevissime, d.
assenze atipiche

Crisi frequenti, pluriquotidiane → STATO di MALE



Figura 11.

EEG: scariche di poli-punta onda lente irregolari a 2-2,5 c/s, diffuse (Lennox-Gastaut).

2)

3) REGRESSIONE DELLO SVILUPPO PSICOMOTORIO

(se il soggetto era normale)

Grave ritardo mentale

PROGNOSI

Severa ed in relazione all' eziologia

Le crisi sono difficilmente controllabile e comunque farmacoresistenti nella maggioranza dei casi

Necessaria Politerapia (il valproato è il primo farmaco da utilizzare)