

## Il paziente con crisi epilettica – 15/05/07 - Prof. Tata

La lezione di oggi è imperniata sull'epilessia, malattia che molti identificano solo con un tipo di crisi (grande male). In realtà, l'epilessia non è una sola, ma è caratterizzata da un numero incredibile di crisi (da un punto di vista clinico ci sono almeno 15 tipi di crisi). Questo crea la possibilità di confusione con altre situazioni critiche cerebrali che con l'epilessia non c'entrano. L'epilessia è una malattia che può intervenire in qualunque età della vita. Già nella parola "epilessia" c'è un connotato di qualcosa di maligno, di perverso. L'epilessia era conosciuta già ai tempi dell'antica Grecia, dell'antica Roma, ecc. Dal greco “**επιλαμβάνειμ**” (**essere colto di sorpresa**). I sinonimi erano: mal caduco, male comiziale, morbus sacer. Mal caduco perché l'episodio critico ha una breve durata e poi passa. Morbus sacer perché aveva una connotazione di qualcosa di soprannaturale (qualcosa che era dovuta alla divinità). Crisi comiziale: fenomeno "a deo immissio", cioè un fenomeno che la divinità mandava a qualcuno che nella vita non era stato giusto o buono per punirlo dei suoi peccati. Se durante i comizi che si tenevano ai tempi dell'antica Grecia o dell'antica Roma c'era qualcuno che improvvisamente era colto da una crisi epilettica di grande male, il comizio veniva sospeso. C'erano degli oratori che non erano molto bravi, per cui avevano un compare nel pubblico. Non appena vedevano che il loro discorso non era gradito, il compare nel pubblico simulava una crisi di grande male. Questi furono i primi simulatori della storia. Le crisi simulate non hanno niente a che vedere con le crisi psichiche o crisi isteriche, che si possono confondere con l'epilessia. La crisi isterica non è una crisi epilettica simulata ma è una patologia del SNC che non ha le stesse origini dell'epilessia (ha invece origini di tipo psichico). L'epilessia è una modalità di reazione del SNC ai più diversi stimoli. Da un punto di vista strettamente neurofisiologico, l'epilessia è un abbassamento della soglia di eccitabilità dei neuroni cerebrali. Ogni neurone ha una soglia di eccitabilità; al di là di quella soglia uno stimolo provoca una reazione. L'epilessia è la reazione del neurone a questa soglia di eccitabilità. Una soglia di eccitabilità differente distingue quelli che fanno l'epilessia da quelli che non la fanno. Io, cosiddetta sana di mente, non ho fatto ancora l'epilessia perché ho una soglia di eccitabilità definita "normale". Ma se mi fanno una fiala di cardiazol (che si usava un tempo per calmare le crisi epilettiche), la soglia di eccitabilità dei miei neuroni si abbassa al punto tale che io rispondo con una crisi convulsiva. E così accade anche nell'elettroshock, perché l'elettroshock era uno stimolo elettrico che faceva superare la soglia di eccitabilità dei neuroni, e quindi il paziente rispondeva con una crisi epilettica. Questo significa che ognuno di noi, una volta nella vita, può fare una crisi convulsiva. E non per questo ha l'epilessia. Già Ippocrate nel 400 a.C. diceva: ***Il male sacro non mi sembra possedere nulla di più divino e di più sacro delle altre malattie, né nella sua natura, né nella sua origine...***. Quindi, già Ippocrate aveva l'intuizione che non fosse qualcosa di malefico ma che il fenomeno fosse dovuto a qualche altra cosa. Nel 1770 Tissot, grande neurologo, dice una cosa attualissima: ***Per produrre l'epilessia occorrono necessariamente due cose:***

"Per produrre l'epilessia occorrono necessariamente due cose:

***1) Una disposizione del cervello ad entrare in contrazione più facilmente che in condizioni di salute;*** (la predisposizione consiste in questa soglia di eccitabilità più bassa: infatti, per quanto riguarda l'epilessia in generale, a parte alcune forme genetiche, non si eredita l'epilessia, ma si eredita la predisposizione ad avere questa soglia di eccitabilità più bassa);

***2) Una causa di irritazione che metta in azione questa disposizione...***

Quindi l'epilessia è una malattia ad eziologia multifattoriale: occorre che si verifichino nello stesso momento differenti fattori sulla base di una predisposizione (soglia epilettogena più bassa) e che poi diano luogo alla crisi. Jackson (1850), a cui si devono i primi studi sull'epilessia focale (tanto è vero che c'è una forma di epilessia detta "jacksoniana") fece degli studi sulla corteccia del cane: con una piastrina imbevuta di stricnina o di penicillina strofinava sulla corteccia e provocava una crisi epilettica. Egli diceva: ***“ Scarica improvvisa, temporanea ed eccessiva di cellule instabili di una parte della sostanza grigia del cervello ...”***. Quindi c'è il concetto della predisposizione

dell'eziologia, della brevità della crisi e dell'ipereccitabilità neuronale. Le situazioni che fanno sì che ogni neurone abbia un suo potenziale d'azione sono:

- 1) pompa al Na<sup>+</sup> e al K<sup>+</sup> (abbiamo Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> intracellulari ed extracellulari ed abbiamo delle correnti che dall'esterno vanno verso l'interno a seconda dei loro gradienti);
- 2) neuromodulatori (GABA, che potenzia l'inibizione, e neuromodulatori eccitatori);
- 3) ioni Cl<sup>-</sup> e Ca<sup>++</sup>

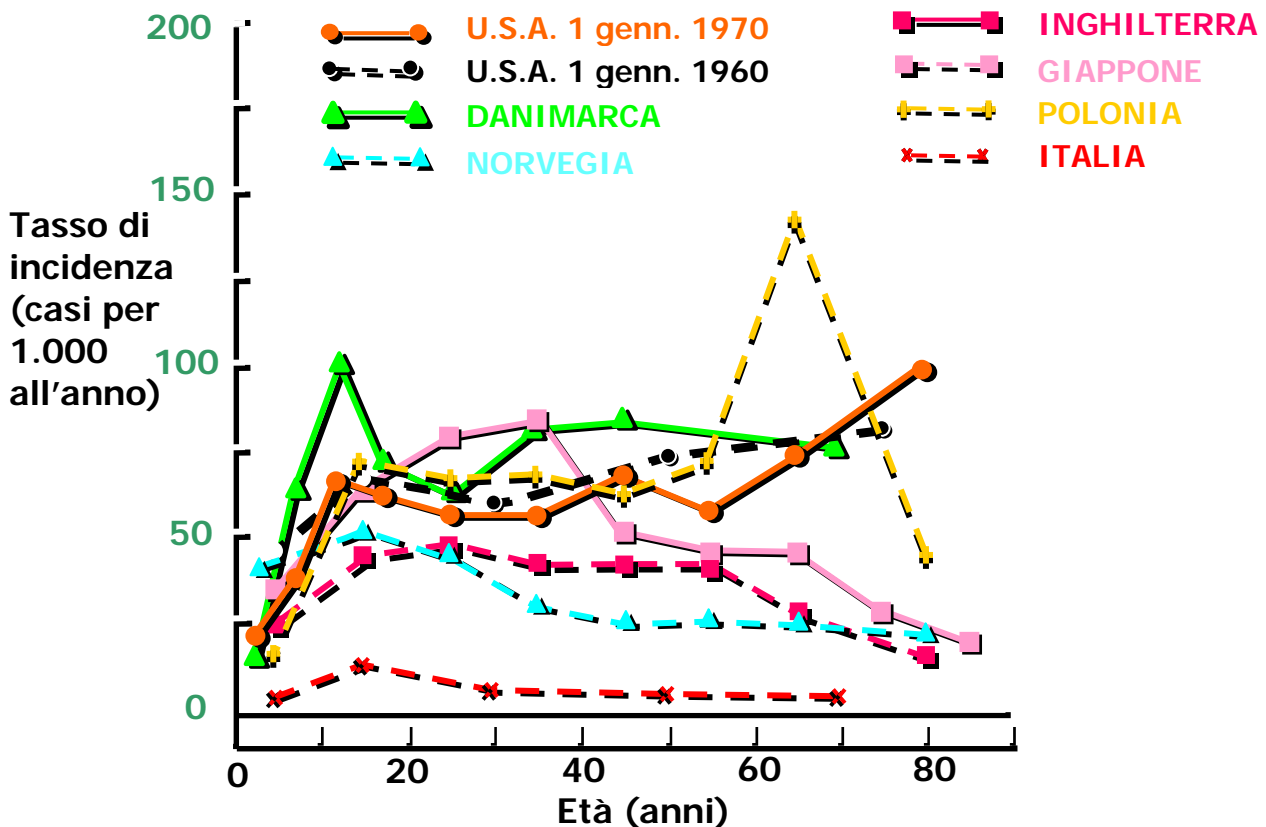
Questi tre elementi consentono il buon funzionamento del neurone. Se abbiamo una patologia in uno di questi tre momenti, avremo un potenziale di azione disturbato. Alla base dei meccanismi dell'epilettogenesi (pattern elettrofisiologico dell'epilettogenesi focale) il **Pds (PAROXYSMAL DEPOLARIZATION SHIFTS)**: consistono nella ricorrenza di brusche depolarizzazioni della membrana che determinano scariche ad alta frequenza di potenziali d'azione (bursts). Ogni neurone ha un potenziale di riposo e un potenziale d'azione. Nel potenziale d'azione il neurone si depolarizza, cioè gli ioni intracellulari passano all'esterno poi occorre un periodo perchè il neurone si ricarichi per poter nuovamente scaricare. Per quanto riguarda l'epilessia, il neurone non riesce a ricaricarsi, ma ci sono delle continue depolarizzazioni della membrana. Quindi la patologia consiste nel fatto che non si ha immediatamente il meccanismo della ricarica neuronale, ma sono delle brusche e continue depolarizzazioni della membrana, che determinano questo potenziale elettrico, che poi si trasforma clinicamente nella crisi epilettica. I tre meccanismi che possono modificare la fisiologia del neurone e dare la patologia che consiste in queste iperpolarizzazioni della membrana, sono:

- 1) il deficit dell'inibizione GABA-mediata (un deficit dell'inibizione favorisce l'iperpolarizzazione);
- 2) un potenziamento della neurotrasmissione a base di aminoacidi eccitatori;
- 3) inoltre, in particolare quale proprietà intrinseca dei neuroni piramidali ippocampali, la comparsa spontanea di PDS-BF (potenziali d'azione).

Una sola crisi convulsiva non fa l'epilessia; perchè si possa parlare di epilessia occorre che le crisi si ripetano. Il concetto della ripetitività delle crisi è fondamentale per fare diagnosi di epilessia. Esiste una classificazione delle epilessie a seconda dell'eziologia, poi esiste una classificazione a seconda del tipo di crisi. Per quanta riguarda l'eziologia, esiste la classificazione in:

- 1) idiopatiche (familiari o genetiche);
- 2) sintomatiche (dovute a causa nota);
- 3) criptogenetiche (per causa non dimostrabile, ma postulabile).

Le idiopatiche un tempo venivano chiamate centroencefaliche o essenziali: significa che alla base di queste epilessie non si trovava un meccanismo patogenetico, perchè è un meccanismo ancora sconosciuto che coinvolge la corteccia e il tronco dell'encefalo. Nel 2007, sappiamo che molte delle idiopatiche sono familiari o genetiche. Abbiamo poi le sintomatiche: sono dovute ad una causa nota, identificabile con mezzi diagnostici (soprattutto con esami strumentali). Infine, il terzo gruppo era (ora questo gruppo è molto diminuito) quello delle criptogenetiche: in tali epilessie siamo sicuri che ci sia una causa, ma non riusciamo ad identificarla. Questo gruppo, con l'avvento della RM si è molto ridotto perchè sappiamo che molte delle epilessie infantili sono dovute, per esempio, ad un trauma ippocampale. E' tipico perchè, con il cranio ancora non perfettamente formato, il cervello, morbido, passa attraverso un canale osseo e quindi la struttura ippocampale, che è nel lobo temporale, tende ad incunearsi e ad avere un trauma. Questo trauma, che darà luogo alla sclerosi dell'ippocampo, prima della RM, era una situazione che non veniva evidenziata. Noi la potevamo presupporre quando la madre riferiva che il parto non era stato il più fisiologico possibile...Quando dovete fare un'indagine neuroradiologica nell'epilessia è inutile che fate la TC perchè con la TC non riuscite, per esempio, a vedere la sclerosi ippocampale (che si vede solo in RM). Quindi, quando dovete passare da un EEG ad un'indagine neuroradiologica in un sospetto di epilessia sintomatica, fate direttamente la RM.



**Tassi di prevalenza per classi di età. Da Hauser, 1978, modificata**

L'epilessia può intervenire in qualunque età della vita, anche se ha due picchi d'incidenza: tra 0 e 20 anni e tra 60 e 80 anni. C'è poi un periodo tra 20 e 60 anni, in cui la curva d'incidenza è più o meno stabile. È evidente che l'eziologia dell'epilessia che compare nei primi anni di vita sarà differente da quella dei 60-80 anni. Ad esempio, l'epilessia che insorge tra 60 e 80 anni, più frequentemente di tutte, ha una causa cerebrovascolare. Un'epilessia che insorge tra 0 e 20 anni più frequentemente ha un'eziologia da trauma da parto o da patologia anossica/ischemica (sempre da parto). Le epilessie che vanno dai 20 ai 60 anni hanno come eziologia con maggiore incidenza quella tumorale.

### CRISI

Sono manifestazioni cliniche, accessuali, secondarie alla repentina alterazione dell'equilibrio del potenziale di membrana delle cellule nervose che provoca una depolarizzazione rapida, prolungata ed intensa della membrana neuronale. In conclusione sono la risultante di una scarica ipersincrona di una popolazione neuronale ipereccitabile.

Dobbiamo tener presenti: l'eziologia, la clinica, la diagnosi differenziale con altre patologie critiche cerebrali di natura non epilettica, il sesso, la farmaco-resistenza, i problemi sociali e la qualità della vita. Tra le malattie neurologiche, in questa, l'incidenza delle problematiche della qualità della vita e dei rapporti sociali è più alta che in nessun'altra malattia.

### EZIOLOGIA

Dall'infanzia alla vecchiaia le eziologie più frequenti sono:

- **Malattie Vascolari**
- **Traumi Cranici**
- **Tumori Cerebrali**
- **Disordini tossici (alcol, droghe, farmaci)**
- **Malattie Metaboliche**

### ➤ **Malformazioni Cerebrali**

Tutto ciò, chiaramente, ha un'incidenza differente a seconda dell'età. Per esempio i disordini tossici sono frequenti tra 20 e 60 anni. Le droghe, anche le più leggere (hashish, ecc), possono, in un soggetto con una bassa soglia di eccitabilità neuronale, scatenare delle convulsioni. Così l'alcool: esiste il delirium tremens da astinenza alcolica, perchè l'etanolo è una sostanza che nel cervello potenzia l'inibizione GABA-mediata.

L'epilessia è dovuta ad una inibizione GABA-mediata; allora perché l'alcool può scatenare l'epilessia? Perchè il problema non è nel momento in cui il tasso di etanolo è elevato nel sangue ma nel momento in cui il tasso di etanolo ematico scende bruscamente, di colpo, per cui da questo innalzamento dell'inibizione GABA-mediata (la prof. sostiene che nel caso di alcoolisti conviene mantenere sempre un elevato tasso ematico di etanolo) si sviluppa la crisi epilettica.

Farmaci: ci sono alcuni farmaci che abbassano la soglia di eccitabilità. Ce ne sono tutta una serie, tra cui la teofillina, la penicillina e soprattutto gli antidepressivi, in particolare quelli triciclici e gli antipsicotici; per cui il problema è curare la depressione e la psicosi nel paziente epilettico perché tutti i farmaci che possiamo dare o per la depressione o per le psicosi potenziano l'eccitabilità neuronale.

Bisogna ricordare che esistono alcuni farmaci e in particolare alcuni antibiotici, che interagiscono negativamente con gli antiepilettici, ovvero che abbassano la potenza dell'antiepilettico, per cui può accadere che si scatenino delle crisi. Anche gli antispastici sono annoverati tra le possibili cause scatenanti di una crisi epilettica.

### **DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON ALTRE PATOLOGIE**

Ai tempi dell'antica Grecia, si confondeva la crisi isterica con la crisi epilettica; oggi si conoscono precisamente i caratteri fondamentali che permettono di distinguere queste due crisi. La crisi isterica ad esempio, non avviene mai quando si sta soli, perchè non avrebbe senso; inoltre il paziente che soffre di crisi isteriche, non si fa mai male quando cade. Un'altra concezione sbagliata diffusa negli anni passati era che l'isterismo fosse una malattia esclusiva del sesso femminile. In realtà, anche se è più diffuso nel sesso femminile, presenta un'incidenza nel sesso maschile. Questa è la prima diagnosi differenziale (la prof. precisa di avere omesso alcune differenze tra le due crisi precedenti per mancanza di tempo). Fondamentale inoltre è la diagnosi differenziale con le sincope. La caratteristica delle sincope convulsive (perchè ci possono essere delle sincope da ipossie cerebrale che terminano con convulsioni) è l'aver un precedente (sudorazione fredda, nausea, vertigini, sensazione di astenia), il quale può essere seguito da perdita di coscienza.

Chi sta per avere una sincope, sa che sta per perdere conoscenza, cosa che non avviene mai nelle crisi di grande male: la perdita di coscienza in questo caso è improvvisa e immediata per cui il paziente il più delle volte si fa male cadendo.

Il TIA (attacco ischemico transitorio) si risolve nell'arco di pochi minuti e molte volte, poiché le zone interessate nei TIA e nell'epilessia possono essere le stesse, si possono confondere le une con le altre. Quando ad esempio è interessato il circolo posteriore, il paziente cade, può perdere conoscenza o non perdere conoscenza e poi si rialza.

La cosa più importante è la clinica. Nel 90% dei casi, la diagnosi di epilessia è clinica. Nei casi dubbi abbiamo l'elettroencefalografia (EEG). Può accadere che in un pz. epilettico al di fuori della crisi, l'EEG sia normale. Quindi è importante farlo durante la crisi, perchè durante la crisi l'EEG è sempre patologico. Durante gli altri episodi invece, le sincope e i TIA, l'EEG è sempre negativo e non ha mai una connotazione come quella dell'epilessia. Questa differenza, è stata scoperta con l'impiego dell'HOLTER che permette di monitorare il paziente per 24-48 h.

### **CLASSIFICAZIONE DELLE EPILESSIE**

Adesso vediamo la classificazione dell'epilessia in base al tipo di crisi:

- 1) Epilessie generalizzate;**
- 2) Epilessie legate ad una localizzazione (focali, parziali);**

### 3) Epilessie focali con secondaria generalizzazione

#### EPILESSIE GENERALIZZATE

Nelle generalizzate, che sono le più eclatanti, la prima modificazione clinica indica un coinvolgimento di entrambi gli emisferi e del ponte (sostanza reticolare) per cui il primo segno clinico è la perdita di coscienza. Le crisi generalizzate si distinguono in:

- **Crisi tonico-cloniche generalizzate o grande male**
- **Assenza o piccolo male** (Assenza tipica o piccolo male; Assenza atipica tonica o atonica; Assenza mioclonica o piccolo male mioclonico)

Ora noi vedremo clinicamente come la crisi di grande male e l'assenza, pur essendo entrambe generalizzate, abbiano una semeiologia clinica differente.

#### Crisi di grande male classico

La crisi di grande male classico è caratterizzata da tre fasi:

- **I FASE:** il pz improvvisamente perde coscienza. Questa perdita di coscienza indica il coinvolgimento di entrambe gli emisferi; può essere preceduta da grido rauco. Quindi perde conoscenza, cade all'improvviso ("essere colto di sorpresa", questa è l'etimologia della parola epilessia), e nella prima fase ha una ipertonia che coinvolge gli arti superiori, inferiori e tutti i muscoli del tronco. A questa fase, che dura circa 60 secondi, (la crisi di grande male, in tutto, non dura più di 2 minuti, altro segno differenziale con una crisi psichica in cui il pz riferisce di aver perso conoscenza per circa un'ora).



- **II FASE:** i muscoli interessati da ipertonia sono invece interessati da clonie (i 4 arti si scuotono in bruschi movimenti ritmici di flesso-estensione). A questa fase corrisponde un EEG sul quale non ci soffermiamo.



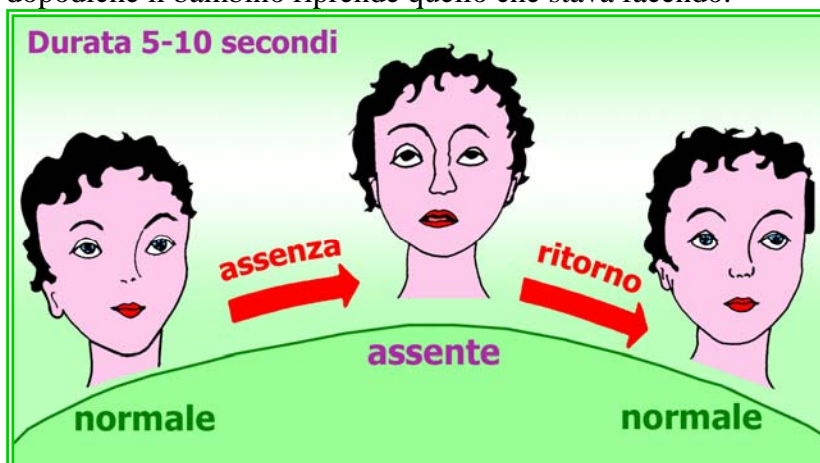
- **III FASE (COMA POST-ACCESSUALE)**: può essere o di ripresa immediata (il pz termina questa 3 fase e si riprende subito) oppure può cadere in un sonno, con EEG in cui scompare tutta l'attività parossistica.



Se ci dovessimo trovare davanti ad una situazione del genere, dobbiamo ricordarci che una crisi che nasce, si risolve da sola, quindi non dobbiamo fare niente. L'unica cosa che possiamo fare è evitare che il pz cadendo si faccia male battendo la testa e cercare di tirare la testa da una lato in modo da favorire il deflusso delle saliva.

#### **Assenza semplice**

Poi abbiamo un secondo tipo di crisi generalizzata molto diffusa tra i bambini soprattutto in età scolare (infatti spesso se ne accorge l'insegnante per prima), che è il cosiddetto fenomeno dell'assenza, che fa parte di una sindrome tipica dell'infanzia che è la sindrome di FRIEDMANN o piccolo male. Il coinvolgimento è identico a quella della crisi di grande male, ovvero un coinvolgimento di entrambe gli emisferi: il paziente improvvisamente si ferma, con gli occhi immobili, fissi (abbiamo l'impressione della perdita di contatto, che dura circa 15-20 secondi), dopodichè il bambino riprende quello che stava facendo.



Ma come è possibile che due crisi generalizzate, interessanti peraltro le stesse strutture anatomiche, abbiamo manifestazioni così diverse? Nell'assenza è coinvolta solo la sostanza reticolare rostrale, per cui il bambino ha perdita di coscienza ma non cade. Nel grande male, invece, viene coinvolta non solo la SR talamo- corticale, ma anche la SR talamo-midollare (che dal talamo raggiunge il midollo spinale). Quindi sia le crisi di grande male che quelle di piccolo male sono delle crisi generalizzate ma la differenza sta nel fatto che nell'assenza viene coinvolta solo la parte rostrale della proiezione talamo corticale e quindi abbiamo solo il fenomeno della rottura del contatto, senza fenomeni motori. Nella crisi di grande male viene interessata la corteccia, la SR rostrale, la

SR caudale (quella che dal talamo va al midollo spinale; quindi il coinvolgimento di questa struttura spiega la componente motoria).

### Assenza mioclonica

Se anche nell'assenza sono coinvolte delle fibre reticolari caudali (talamo spinali) al fenomeno della rottura del contatto si accompagna un fenomeno mioclonico (ad esempio il bambino che ha un giocattolo in mano, lo fa cadere). Quindi, oltre ad un coinvolgimento della SR rostrale, c'è anche un parziale coinvolgimento caudale.



### Piccolo male acinetico o assenza atonica

Questa è una forma di epilessia tipica di una encefalopatia epilettica, nota come **sindrome di Lennox-Gastaut** caratterizzata da una perdita del contatto: il bambino sta in piedi e improvvisamente perde il contatto, perde il tono muscolare, cade e si rialza subito.



Questa particolare sindrome, che interessa soprattutto i bambini dai 7 anni in su, può essere un'evoluzione di una encefalopatia dei primi mesi di vita che si chiama **ipsaritmia** o **sindrome di West**, che compare di solito intorno al 2° mese di vita ed è caratterizzata dalla triade: ritardo psicomotorio, presenza di particolari crisi epilettiche che si chiamano crisi 'a colpo d'ali di piccione' (il bambino abbassa la testa e alza la parte prossimale degli arti superiori) e infine da un quadro di EEG positivo così tipico che può far fare subito diagnosi (ipsaritmia).

## EPILESSIE FOCALI

Nelle epilessie focali la prima modificazione clinica indica un coinvolgimento di una zona di un solo lobo cerebrale. Nascono da un lobo e (ricordando dall'anatomia che ciascun lobo controlla una parte del corpo controlaterale, possiamo ricavare che) la sintomatologia interesserà l'emisoma controlaterale all'emisfero colpito. Le crisi sono caratterizzate dall'iperfunzione del lobo interessato: una crisi che parte dal lobo occipitale darà così una crisi visiva, una crisi che parte dal lobo frontale darà una crisi motoria, una crisi che parte dal lobo parietale darà crisi sensitiva e una crisi che parte dal lobo temporale darà una crisi che interessa una delle funzioni di quel lobo. L'epilessia è quindi una sindrome da iperfunzione e quindi da ipereccitabilità neuronale.

### Crisi jacksoniana

La crisi jacksoniana, ad esempio, è secondaria ad un interessamento della corteccia motoria; sono state studiate da Jackson e la crisi parte dall' HOMUNCULUS in qualsiasi punto, poi per contiguità poi possono essere interessati i neuroni vicini e quindi la crisi si può estendere in senso cranio – caudale. Questo fenomeno di interessamento neuronale per contiguità si chiama "marcia jacksoniana" (ove per marcia non si intende un uomo che cammina ma il fenomeno precedentemente descritto). [*Marcia Jacksoniana (definizione del Prof. Cotrufo): è lo sviluppo di una crisi motoria jacksoniana, in cui c'è la partenza delle clonie da un punto con diffusione a macchia d'olio ai punti contigui nella rappresentazione corticale*].

Ad esempio nella crisi jacksoniana facciale c'è interessamento della corteccia motoria con movimenti ritmici della faccia da un lato solo che dura alcuni secondi: può partire da un punto qualsiasi della faccia dovuto alla lesione corticale specifica (avendo la faccia una grande rappresentazione corticale) e poi da lì l'ipereccitabilità si sposta per contiguità alle aree corticali adiacenti:



La crisi jacksoniana può diventare una crisi generalizzata. Tutte le crisi focali possono diventare generalizzate. Attraverso quale struttura? Diventano generalizzate quando coinvolgono la sostanza reticolare con conseguente perdita di coscienza. Nella crisi jacksoniana non abbiamo la perdita di coscienza, ma quando questa diventa generalizzata si ha perdita di coscienza; può ad esempio iniziare dal braccio o dall'occhio, o può iniziare dall'arto inferiore.

In genere la crisi jacksoniana dura circa un minuto. Il coinvolgimento di altre strutture (marcia) avviene nel giro di secondo, e se si generalizza la crisi può arrivare a durare 2 minuti totali (massimo).

### Crisi di arresto afasico

Nella crisi di arresto afasico la crisi epilettica può originare dall'area del linguaggio e in questo caso ci si pone il problema di fare diagnosi differenziale con TIA a carico delle stesse aree corticali.



L'importante comunque è ricordare che:

**la breve durata** (può raggiungere al massimo i 2 minuti), **la ripetitività** (il fenomeno epilettico può riverificarsi nell'arco della giornata) e **la presentazione sotto forma di crisi sono le caratteristiche dell'epilessia.**

### Crisi uditive

Una crisi uditiva si manifesta con un fischio. In questo caso per capire che si tratta di una crisi bisogna valutare il fatto che il fischio ha una durata di 10-20 sec, mentre i fenomeni uditivi per i quali si va dall'otorino sono continui, invece se è un sintomo che accompagna una crisi epilettica, dura poco e poi si ripete il giorno successivo, durando sempre poco, e poi l'EEG durante la crisi è patologico.

### Crisi visive

Stessa cosa per le crisi visive che consistono nella comparsa di scotomi. In questi casi la diagnosi differenziale è con un distacco di retina, caso in cui il fenomeno è continuo; nell'epilessia visiva o occipitale il fenomeno è critico, si ripresenta più volte e l'EEG durante la crisi è patologico, spesso lo è anche al di fuori della crisi.

## PROTOCOLLO DIAGNOSTICO - TERAPEUTICO DELL'EPILESSIA

Accertarsi che sia epilessia (DD con gli altri fenomeni che possono simulare una crisi: vedi sopra). Questo lo si accerta da un punto di vista clinico e strumentale. Una volta accertata la diagnosi occorre capire il tipo di epilessia e poi si passa alla fase della terapia.

### TERAPIA

Esistono farmaci di prima scelta per un determinato tipo di crisi: ad esempio la crisi di grande male ha come farmaco di prima scelta il **valproato**. Abbiamo diversi farmaci antiepilettici, di vecchia e nuova generazione, che agiscono sui meccanismi dell'epilettogenesi.

Il protocollo terapeutico prevede quindi: dare il farmaco giusto per quel tipo di crisi alla quantità giusta per il peso del soggetto e la sua età, in seguito accertarsi che ci sia una buona compliance e quindi che il pz abbia assunto il farmaco. L'assunzione del farmaco deve essere continua, cioè non si può sospendere un attimo la somministrazione nel corso di una giornata perchè si corre il rischio che le crisi ritornino. Ognuno di questi farmaci non raggiunge il massimo della sua concentrazione in un giorno, quindi i risultati non si hanno in un giorno. Il massimo della concentrazione, lo steady state, cioè il punto della sua migliore efficacia, varia da farmaco a farmaco: in quelli di nuova generazione il raggiungimento di questo punto è molto rapido, nell'arco di pochi giorni, ma in quelli di vecchia generazione ci vogliono anche 20 giorni prima che il farmaco arrivi alle

concentrazione ematiche terapeutiche. Questo significa che non ha senso sospendere il farmaco che non funziona dopo una settimana. Quindi una corretta condotta terapeutica è mantenere il farmaco di prima scelta per quel tipo di epilessia al dosaggio corretto e sicuri che il pz lo prenda almeno per tre mesi. Se dopo 3 mesi si vede che il farmaco non funziona, si sostituisce immediatamente il primo farmaco con quello di seconda scelta per quel tipo di crisi. Segue uno stesso comportamento, cioè altri tre mesi di terapia e poi si valutano i risultati.

### **IMPORTANZA DEL SESSO**

Niccolo Ciriello, illustre medico della scuola napoletana, nel 1575 diceva che *“L’epilessia è una malattia decisamente delle donne, dovuta ad accumulo di umori nell’utero”*.

Non c'è, però, un'incidenza diversa della malattia nei due sessi: M e F sono colpiti alla stessa maniera, ma l'andamento della malattia nella donna può essere differente: questo si è visto solo dal 1800 in poi perchè si è dimostrato che il ruolo degli ormoni sull'epilettogenesi è fondamentale. Il progesterone riduce l'epilettogenicità e quindi migliora gli equilibri, mentre gli estrogeni potenziano l'eccitabilità neuronale GABA mediata, quindi gli estrogeni potenziano l'epilessia, il progesterone la riduce. Questo spiega perchè durante la vita ormonale della donna, dal menarca fino alla menopausa, ci possono essere delle situazioni che, a differenza dell'uomo, vengono modificate dal suo ciclo ormonale: ci sono delle epilessie che si hanno soltanto durante il ciclo mestruale e c'è la situazione della gravidanza: al giorno d'oggi ad una donna epilettica in terapia possiamo consigliare di andare incontro a gravidanza, perchè le possibilità che abbia una gravidanza con feto malformato è solo del 2-3% in più rispetto ad una donna senza epilessia e quindi non in terapia, quindi non c'è nessun motivo per sconsigliare una gravidanza ad una donna epilettica, anche se in terapia. Teoricamente la donna dovrebbe essere protetta dalle crisi nelle fase del ciclo con maggior concentrazione di progesterone, mentre nella fase in cui sono più alti gli estrogeni ha il maggior rischio di avere una crisi. L'epilessia può modificare il ciclo mestruale e viceversa. Infatti nelle epilessie temporali si possono avere dei disturbi del ciclo mestruale perchè l'asse diencefalo- ipofisario ha un punto comune con queste aree. Anche la terapia in qualche modo può interferire con gli ormoni. Dalle conoscenze attuali è emerso che una donna con epilessia può condurre una vita normale.

### **L'EPILESSIA NELL'ANZIANO**

L'incidenza della malattia nell'anziano aumenta: c'è infatti un secondo picco dell'incidenza nell'età senile, proprio perchè tutte le malattie cerebrovascolari possono dare epilessia. In un anziano bisogna procedere in modo molto differente con la terapia perchè prima di tutto ci possono essere altre patologie in corso trattate con altri farmaci, e poi la funzionalità renale e quella epatica sono rallentate, e dobbiamo evitare che i farmaci si accumulino; quindi nell'anziano bisogna iniziare lentamente con la terapia e procedere altrettanto lentamente perchè può accadere che risponda molto bene a una dose del farmaco che sia 1/3 di quella che si deve usare nell'adulto.

### **LO STATO DI MALE EPILETTICO**

Nella maggioranza dei casi non si muore durante una crisi epilettica, anche se sono stati descritti dei casi di morte durante la crisi.

Se si sospende di colpo la terapia o per altre cause, il pz può andare incontro ad una crisi gravissima che richiede l'intervento della rianimazione, perchè può morire: questo vale per tutti i tipi di crisi, che possono fare uno stato di male epilettico, cioè una condizione in cui le crisi sono subentranti per cui il pz non riesce a riprendere respiro tra una crisi e l'altra e quindi può morire. Questa situazione presuppone che il pz sia intubato per evitare che possa morire per un arresto respiratorio e in genere oltre ai farmaci già citati, occorre intervenire con farmaci che hanno un effetto immediato e non aspettino 20 giorni per dare lo steady state e il farmaco che si usa come prima scelta per via endovenosa nei casi di grande male epilettico è il **DIAZEPAM** o **VALIUM**, che ha un effetto immediato ma non duraturo: ecco perchè non viene usato nella terapia cronica delle crisi epilettiche

ma come terapia di emergenza. Poichè in questa situazione il cervello va incontro ad edema, si somministra cortisone antiedema (antiedemigeni cerebrali) e molto spesso, nonostante ciò, lo stato di male epilettico può non essere controllato e allora occorre provocare uno stato di coma profondo (coma terapeutico, coma barbiturico) in cui si mette a riposo il cervello da un eccessivo consumo di ossigeno: in seguito il coma si superficializza.

## FARMACI

Barbiturici, dintoina (non si usa più perchè aveva degli effetti collaterali gravi: Ipertricosi, ipertrofia ependimale, negli USA viene ancora utilizzato come farmaco di prima scelta per tutti i tipi di epilessia). Molte volte la qualità della vita che si ha dopo la terapia è molto più importante della singola crisi per il pz, perchè a volte l'effetto collaterale è più sgradevole. I farmaci di vecchia generazione si usano nelle epilessie focali ma per il tipo di azione vengono utilizzati anche in altre patologie del SN (es. nevralgie del trigemino, disturbi del comportamento):

### Terapia antiepilettica precedente al 1912

#### Farmaci di sicura efficacia

Bromuro di ammonio  
 Bromuro di potassio  
 Bromuro di sodio  
 Bromuro di litio  
 Bromuro di stronzio  
 Digitale  
 Belladonna  
 Stramonio  
 Borace  
 Ferro  
 Ioscina  
 Strofanto  
 Olio di sesamo  
 Zinco  
 Gelsomino sempreverde  
 Atropina  
 Cannabis imdica  
 Oppio

#### Farmaci di dubbia efficacia

Canfora  
 Nitroglicerina  
 Acido osmico  
 Curaro  
 Codeina  
 Acido sclerotico  
 Benzoato di sodio  
 Acido idrocianico  
 Aconio  
 Ioduro di potassio  
 Cloralio  
 Nitrato d'argento  
 Piscidia erythrina  
 Ergotamina  
 Nitrito d'ammonio  
 Bromuro di alluminio  
 Chinolina  
 Antipirina  
 Acetanilide

Per questi farmaci si è scoperto per caso l'effetto antiepilettico, mentre i farmaci di nuova generazione:

Sheer luck	Wrong hypothesis	Random screening	Structural modification	Rational design
Valproate	Bromide	Phenytoin	Ethosuximide	Vigabatrin
	Phenobarb	Zonisamide	Primidone	Tiagabine
	Lamotrigine		Carbamazepine	

	Gabapentin		Oxcarbazepine	
	Topiramate		Pregabalin	
	Levetiracetam			

(felbamato, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrin) sono nati dopo che si era scoperto il meccanismo dell'epilettogenesi focale. Poiché rispetto a 10 pz epilettici 7 guariscono e 3 fanno un'epilessia farmaco - resistente, cioè non rispondono ai farmaci, si pensava che il fatto era dovuto al non "razionale" dei farmaci di vecchia generazione e si pensava che una volta trovati dei farmaci con un razionale, e che quindi agivano impedendo l'alterazione dei meccanismi di cui sopra, si riducesse la farmaco - resistenza . In realtà l'avvento dei nuovi farmaci non ha ridotto di molto la farmaco - resistenza (su 10 pz 7.5 guariscono e 2.5 continuano ad essere epilettici). Si sono ridotti però di molto gli effetti collaterali dei farmaci.

L'epilessia è l'unica malattia in cui la sofferenza è più aggravata dall'atteggiamento della società, che non dalla malattia stessa, questo significa che molte volte l'obiettivo finale per il medico e il pz possono non coincidere: il medico deve guarire il suo pz, per cui può portare la terapia fino al limite massimo delle dosi che possono essere tollerate, il pz ha ben altri problemi: vuole guidare, avere figli, essere lucido, per cui molte volte medico e pz possono non essere d'accordo. Allora in questo caso si possono rendere delle decisioni che esulano dalla trattativa didattica.

### **QUALITA' DELLA VITA**

L'OMS definisce nel 1958 la QUALITÀ DELLA VITA come: "La percezione di ciascun individuo del proprio benessere, in rapporto alla propria cultura, al contesto sociale in cui vive, alle sue aspettative ed alle sue preoccupazioni. La qualità della vita è soggettiva ed è quindi una percezione. La qualità di vita in relazione alla salute deve essere uno stato di completo benessere fisico, psichico, sociale: per tale benessere non è sufficiente la sola assenza di malattia: per esempio il valproato ha come effetto collaterale l'aumento di peso; può capitare che la pz che in età adolescenziale si vede aumentare di 20 kg di peso tolga di colpo il farmaco senza chiederlo al medico, con il rischio di andare incontro ad uno stato di male epilettico; in questi casi si consigliano i farmaci di nuova generazione che hanno effetti collaterali molto minori con eguale efficacia. Gli USA sono all'avanguardia, non tanto per la terapia (l'Europa è al primo posto), ma per il programma che interviene sulle problematiche relative alla vita sociale (scuola, famiglia, società). Tutti gli interventi, a vari livelli, coincidono con la compliance con il medico curante. Alla fine qualunque intervento è fondamentale nel rapporto tra medico e pz. Mai come nell'epilessia occorre che ci sia il concorso di più medici (neurologo, psicologo, assistenza familiare). Ciononostante non tutte le epilessie si possono curare. Questo probabilmente è dovuto al fatto che ancora oggi non sappiamo veramente quali sono i meccanismi eziopatogenetici.