

# Le epilessie in età pediatrica: inquadramento diagnostico

Giovanni Tricomi

UO di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, ASL Cesena

## Introduzione

Il termine "epilessia" deriva dal verbo greco *ἐπιλαμβάνειν* (*epilambánein*) che significa "essere sopraffatti, essere colti di sorpresa".

L'epilessia è un disturbo neurologico caratterizzato dal ripetersi di crisi epilettiche, eventi improvvisi, di durata variabile, derivanti da un'attività neuronale anomala.

Un paziente con diagnosi di epilessia presenta una predisposizione, più o meno prolungata nel tempo, a presentare crisi epilettiche e peculiari aspetti di tipo neurobiologico, cognitivo, psicologico e sociale correlati a questa condizione.

Le crisi epilettiche si caratterizzano per un'ampia variabilità di sintomi derivanti dalla localizzazione delle popolazioni neuronali coinvolte e dal grado di coinvolgimento dei circuiti nervosi interconnessi.

Una crisi epilettica si definisce sintomatica acuta o provocata quando si verifica durante una malattia sistemica o in stretto rapporto temporale con documentato danno/processo patologico a livello cerebrale; si parla invece di crisi epilettiche sintomatiche remote o non provocate quando gli episodi critici si verificano in assenza di fattori precipitanti o in presenza di un danno non recente del sistema nervoso centrale.

Una particolare condizione è rappresentata dallo stato di male epilettico, "situazione nella quale una crisi epilettica (generalizzata o focale, motoria o no) si prolunga per più di 20 minuti o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli (inferiori al minuto), tali da rappresentare una condizione epilettica continua". Accanto a questa definizione, richiamandosi al fatto che una crisi convulsiva isolata dura raramente più di 2-10 minuti e utilizzando un criterio operativo basato sull'importanza della rapidità dell'intervento, è stata recentemente adottata in età evolutiva una definizione operativa (*operational definition*) finalizzata al-

FIGURA 1

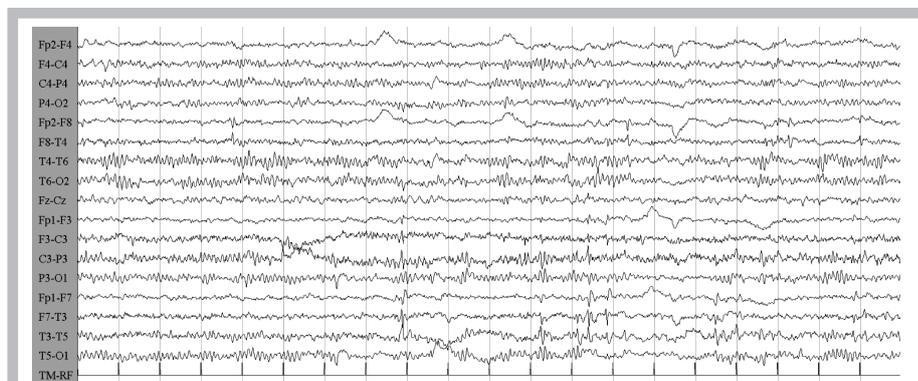


Figura 1a



Figura 1b

Tracciato EEG in veglia (a) e sonno (b) di una bambina con epilessia benigna dell'infanzia con punte centro-temporali (BECTS) o epilessia rolandica. Si noti come le anomalie localizzate a livello delle regioni centro-temporali aumentino durante il sonno. La paziente presentava crisi epilettiche durante il sonno, nelle ore del mattino in prossimità del risveglio, caratterizzate da emissione di suoni gutturali, scialorrea e scosse tonico-cloniche generalizzate.

l'avvio tempestivo del trattamento (5-10 minuti). Nel bambino le cause più frequenti di stato di male convulsivo sono rappresentate dalle convulsioni febbrili prolungate, dagli insulti acuti a carico del sistema nervoso centrale e dalle malattie neurologiche pregresse.

La diagnosi di epilessia è definita dall'occorrenza di due o più crisi epilettiche non provocate o sintomatiche remote, separate da un intervallo di tempo di almeno 24 ore.

Esistono diversi tipi di epilessia, che presentano prognosi diverse. È quindi più corretto parlare di "epilessie" al plurale.

## Epidemiologia

In Italia le persone affette da epilessia sono circa 500.000 con una prevalenza di 4-8/1000/anno e un'incidenza di 24-53/100.000/anno. Si rilevano due picchi di incidenza interessanti, rispettivamente il primo anno di vita (86/100.000) e l'età avanzata (incidenza sopra gli 85 anni pari a 180/100.000). L'incidenza dell'epilessia in Europa relativa all'età infantile e adolescenziale è di circa 70/100.000.

## Classificazione

La classificazione dell'International League Against Epilepsy (ILAE) del 2001

Per corrispondenza:  
Giovanni Tricomi  
e-mail: gtricomi@ausl-cesena.emr.it

formazione a distanza

utilizza un approccio multiassiale: asse 1 (fenomenologia ictale o semeiologia), asse 2 (tipo/i di crisi), asse 3 (tipo di sindrome epilettica), asse 4 (eziologia), asse 5 (comorbidità e problemi associati relativi alle aree di funzionamento cognitivo, comportamento, tono dell'umore ed effetti della condizione sulla qualità della vita).

L'attuale classificazione delle epilessie continua a seguire un approccio multidimensionale, prendendo in considerazione sia le caratteristiche delle crisi sia i fattori eziologici che prognostici, e i grandi progressi conoscitivi in ambito genetico e nelle tecniche di indagine, anche al fine di migliorare la pratica clinica e favorire la ricerca.

Le crisi epilettiche possono essere definite focali o parziali quando l'attività elettrica neuronale anomala interessa una regione cerebrale circoscritta di un emisfero; in questo caso la semeiologia dell'episodio critico dipende dalla localizzazione delle popolazioni neuronali coinvolte e dal propagarsi della scarica anomala ai circuiti nervosi connessi; i sintomi prodotti dalla scarica parossistica neuronale possono essere positivi o negativi e manifestarsi con segni clinici motori, sensoriali/sensitivi, psichici o vegetativi (*figura 1*). Una crisi epilettica focale può evolvere in una crisi generalizzata.

Le crisi epilettiche generalizzate si caratterizzano per manifestazioni elettro-cliniche che coinvolgono in modo diffuso entrambi gli emisferi cerebrali fin dall'inizio dell'evento parossistico (*figura 2*). Una crisi si può definire indeterminata quando le caratteristiche cliniche e semeiologiche non consentono un preciso inquadramento (*figura 3*).

Le crisi epilettiche in ciascun paziente tendono a manifestarsi con le stesse caratteristiche, ciò a espressione del fatto che il circuito neuronale coinvolto viene attivato con specifiche modalità anatomico-funzionali.

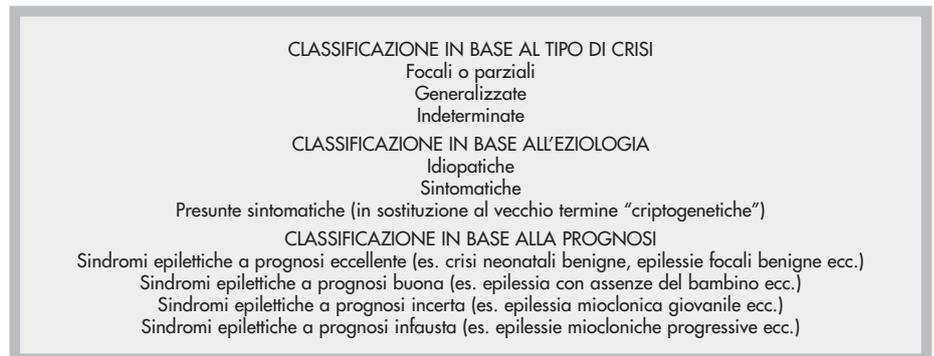
Il compito del clinico è di cercare di ricondurre le crisi epilettiche che si manifestano in un paziente all'interno di una "sindrome epilettica" definita da un complesso di sintomi/segni costantemente associati e tali da determinare un'entità unica e caratteristica. Le sindromi epilettiche sono definite in base alla presenza di elementi specifici che riguarda-

**FIGURA 2**



Tracciato EEG di paziente con epilessia assenze del bambino (CAE), che si caratterizza per la presenza di una scarica di punte-onde generalizzate, di ampio voltaggio, alla frequenza di circa 3 Hz. Durante questo esame una crisi di assenza viene indotta dall'iperpnea e in concomitanza della scarica di anomalie generalizzate. La bambina presenta una perdita di contatto con l'ambiente circostante di breve durata (circa 6-7 secondi).

**FIGURA 3: CLASSIFICAZIONE DELLE EPILESSIE IN BASE A TIPO DI CRISI, EZIOLOGIA E PROGNOSI**



no età d'esordio, tipo di crisi, aspetti clinici del paziente, caratteristiche EEG, storia naturale, storia familiare, sviluppo psicomotorio/cognitivo, risposta alla terapia antiepilettica ecc. (*tabella 1*). La diagnosi sindromica, definita dall'insieme delle caratteristiche della specifica condizione, è importante in quanto fornisce al clinico strumenti fondamentali per dirigere l'iter diagnostico, scegliere le strategie terapeutiche e ipotizzare la prognosi. Alcune sindromi epilettiche sono più comuni rispetto ad altre (es. epilessia benigna con punte centro-temporali o BECTS, epilessia mioclonica giovanile o JME) ed è pertanto importante conoscerle perché di frequente riscontro nella pratica clinica.

Le crisi epilettiche possono avere diversa eziologia e le cause possono essere fondamentalmente ricondotte nell'ambito di fattori genetici o fattori acquisiti.

Nelle epilessie a eziologia genetica le crisi rappresentano il sintomo centrale di una condizione determinata geneticamente (*tabella 2*). Non risulta sempre possibile identificare il gene mutato responsabile e pertanto una causa genetica può essere presunta sulla base di specifiche caratteristiche cliniche, anamnestiche e dei dati provenienti da alcuni esami strumentali.

Nelle epilessie acquisite le crisi rappresentano il sintomo di una condizione strutturale (es. sofferenza pre-peri-post-natale; anomalie dello sviluppo corticale; esiti di traumi cranici, stroke, infezioni cerebrali e interventi neurochirurgici; tumori cerebrali ecc.) o metabolica. Bisogna comunque tenere in considerazione che molte lesioni strutturali cerebrali come le malformazioni corticali e le malattie metaboliche hanno una causa genetica (*figura 4*).

**TABELLA 1: ESEMPI DI SINDROMI EPILETTICHE RAGGRUPPATE IN BASE ALL'ETÀ DI ESORDIO****Sindromi epilettiche a esordio in epoca neonatale****Crisi neonatali familiari benigne (BFNSs)**

Sindrome rara con esordio tipico a 2-3 giorni di vita. Sviluppo psicomotorio normale. Le crisi sono di breve durata (1-2 minuti) e possono essere molto frequenti (fino a 20-30 al giorno). Molte crisi iniziano con un'attività motoria di tipo tonico con apnea, cui fanno seguito vocalizzi, movimenti oculari, segni autonomi, automatismi motori e clonie focali o generalizzate; non si verifica stato epilettico. Le crisi si risolvono spontaneamente da 1 a 6 mesi dopo l'esordio. Circa il 10-14% dei pazienti svilupperà altri tipi di crisi negli anni futuri. Familiarità positiva per episodi analoghi in epoca neonatale; studi di linkage hanno dimostrato mutazioni sui cromosomi 20q o 8q a livello di geni codificanti per subunità dei canali voltaggio-dipendenti del potassio.

**Crisi neonatali benigne (BNSs)**

Descritti casi sporadici. Crisi cloniche di breve durata che diventano progressivamente più frequenti, associate a crisi di apnea e talvolta a stato epilettico. Il bambino nella fase intercritica è normale. L'età di esordio è tipicamente tra i 4 e i 6 giorni di vita (in passato definite come "crisi del quinto giorno"). La prognosi, relativamente al rischio di ricorrenza di altre crisi in futuro e allo sviluppo psicomotorio, è buona.

**Encefalopatia epilettica a esordio infantile precoce (EIEE o sindrome di Ohtahara)**

Esordio generalmente nei primi 10 giorni di vita. La crisi tipica è rappresentata da un movimento tipo spasmo tonico di durata maggiore rispetto a quello tipico della sindrome di West. Queste crisi possono manifestarsi isolate o in grappoli con durata di ogni singola crisi tonica da 1 a 10 secondi e una frequenza di questi episodi variabile da 10 a 300 nelle 24 ore. Le crisi possono essere generalizzate e simmetriche o lateralizzate; meno frequentemente possono verificarsi crisi motorie cloniche focali con caratteristiche erratiche. Il più delle volte è presente una grave anomalia strutturale dello sviluppo cerebrale. L'EEG presenta un pattern tipo "suppression-burst". Prognosi negativa per lo sviluppo psicomotorio e aumentato rischio di mortalità. Possibile, per i bambini che sopravvivono, una futura evoluzione in sindrome di West o in sindrome di Lennox-Gastaut. Epilessia farmacoresistente.

**Encefalopatia mioclonica precoce (EME)**

Esordio nei primi giorni di vita. Pattern EEG tipo "suppression-burst". Si distingue dalla sindrome di Ohtahara per la presenza di un mioclono intenso ad alta frequenza e con caratteristiche migranti; possono verificarsi crisi focali di tipo clonico o crisi di tipo tonico. Spesso associata con malattie metaboliche (es. iperglicinemia non chetotica).

**Epilessia con crisi focali migranti**

Condizione con caratteristiche non ancora ben definite a esordio nelle prime settimane di vita. Epilessia ad andamento rapidamente ingravescente con crisi focali o multifocali caratterizzate da variabile ("migrante") localizzazione del focolaio prevalente. Forma farmacoresistente a prognosi negativa.

**Sindromi epilettiche a esordio in età infantile****Spasmi infantili (ISs o sindrome di West)**

Età d'esordio in genere tra i 4 e i 6 mesi (più raramente possono verificarsi nel tardo periodo neonatale o dopo i 12 mesi). Le crisi sono rappresentate dai tipici spasmi in grappoli che si verificano soprattutto in veglia; gli spasmi possono essere in flessione o in estensione; un'alterazione cerebrale focale può determinare degli spasmi asimmetrici. Il periodo degli spasmi si associa

a una regressione psicomotoria con riduzione dell'attenzione visiva e dell'interazione e aumento dell'irritabilità. A seconda dell'eziologia si distinguono forme "sintomatiche" (circa il 90%) o "presunte sintomatiche"; sono state descritte delle forme geneticamente determinate (gene *CDKL5* nelle femmine e gene *ARX* nei maschi). La sindrome di West è definita dalla combinazione degli spasmi con un pattern EEG molto caratteristico, definito "ipsaritmia". Le terapie più efficaci sono rappresentate dalla somministrazione di ormone adrenocorticotropo (ACTH), o di alte dosi di corticosteroidi per via orale o, nel caso di spasmi infantili sintomatici di sclerosi tuberosa, dal vigabatrin.

**Epilessia mioclonica benigna dell'infanzia (BMEI)**

Condizione rara (rappresenta circa l'1% delle epilessie generalizzate idiopatiche). Esordio tra i 4 mesi e i 3 anni di vita. Le crisi miocloniche coinvolgono principalmente il capo, gli occhi, gli arti superiori, il diaframma e più raramente gli arti inferiori (in questo caso possono causare occasionali cadute); le crisi miocloniche possono verificarsi isolate o in brevi grappoli. Sviluppo psicomotorio nella norma. Rapporto maschi/femmine = 2:1. EEG intercritico normale; le crisi miocloniche hanno un correlato EEG di scariche di punta-onda o polipunta-onda. I farmaci utilizzati per il trattamento sono l'acido valproico o altri antiepilettici ad ampio spettro.

**Epilessia mioclonica severa dell'infanzia (SMEI o sindrome di Dravet)**

Rappresenta probabilmente l'1-3% delle epilessie con esordio nel primo anno di vita; esordio tipicamente tra i 5 e i 12 mesi con ricorrenti episodi di stato epilettico in corso di febbre (crisi spesse focali/lateralizzate). I tipi di crisi che possono verificarsi sono le crisi cloniche associate alla febbre, le crisi miocloniche, le assenze atipiche e le crisi focali complesse. Prima dell'esordio lo sviluppo psicomotorio è normale; dal secondo anno di vita si verificano diversi tipi di crisi con prevalente componente mioclonica (soprattutto a partire dai 18 mesi). Il calore (febbre o anche un bagno caldo) rappresenta un fattore scatenante le crisi. L'EEG intercritico mostra anomalie generalizzate, focali o multifocali, e può rilevare una fotosensibilità. Storia familiare di epilessia e/o convulsioni febbrili nel 15-25%; in circa il 70% dei casi è presente una mutazione nel gene *SCN1A*. I farmaci più efficaci sono l'acido valproico e il clobazam in associazione con lo stiripentolo; la carbamazepina e la lamotrigina peggiorano la sintomatologia critica. Una evidente regressione dello sviluppo psicomotorio si manifesta tipicamente dopo circa un anno dall'esordio delle crisi. Aumentato rischio di morte improvvisa (Sudden Unexpected Death in Epilepsy o SUDEP).

**Sindromi epilettiche a esordio in età pre-scolare****Epilessia con crisi mioclono-astatiche (EMAS o sindrome di Doose)**

Condizione rara, leggermente più comune nel sesso maschile e familiarità positiva in circa un terzo dei casi. Esordio all'età di 2-5 anni con frequenti crisi di caduta; le cadute possono essere causate dalle crisi mioclono-astatiche e/o dalle crisi atoniche. Le crisi mioclono-astatiche, caratteristiche di questa condizione, possono essere associate alle crisi atoniche, miocloniche e alle crisi di assenza; lo stato epilettico mioclono-astatico è comune. L'EEG può essere normale negli stadi iniziali e in seguito caratterizzarsi per rallentamenti a livello biparietale, scariche generalizzate di punta-onda lenta e scariche di punta-onda irregolari associate alle crisi mioclono-astatiche. L'acido valproico è il farmaco più efficace in quanto agisce contro le crisi miocloniche, le crisi atoniche e le "assenze"; nei casi con crisi resistenti la lamo-

trigina a basse dosi in combinazione con l'acido valproico può essere efficace; altri farmaci utilizzati nelle forme resistenti al trattamento sono l'etosuccimide e le benzodiazepine. La prognosi è variabile.

#### **Epilessie miocloniche progressive**

Questa categoria comprende diverse forme di epilessia (es. epilessia mioclonica con ragged-red fibers o MERRF, malattia di Lafora, malattia di Unverricht-Lundborg ecc.) che all'inizio possono presentare caratteristiche simili a quelle presenti nella sindrome di Doose, ma che in seguito si differenziano da questa forma per la presenza di rilevanti anomalie neurologiche e per il ritardo/deterioramento dello sviluppo cognitivo. La triade presente in questi pazienti è rappresentata da tipi diversi di crisi (incluse le crisi miocloniche), presenza di segni neurologici e deterioramento progressivo.

#### **Sindromi epilettiche del bambino**

##### **Epilessia assenze del bambino (CAE)**

Anche definita con il termine "picnolessia" (episodi critici che tendono a verificarsi molto frequentemente, da decine fino a centinaia di volte al giorno); le crisi si manifestano con improvvisa e breve perdita di contatto con l'ambiente circostante, associata a mancanza di risposta agli stimoli esterni e all'interruzione delle attività volontarie in corso (durata degli episodi di "assenza" generalmente dai 4 ai 20 secondi); possono essere presenti piccole ipercinesie interessanti i distretti peri-orale e peri-oculare e/o automatismi; le crisi sono in genere tipicamente scatenate dall'iperventilazione (una manovra, che può essere utilizzata in ambulatorio e che può evocare una crisi di "assenza" in più del 90% dei bambini con CAE, consiste nel far respirare profondamente il paziente per circa 3 minuti facendogli tenere le braccia distese in avanti e invitandolo a contare gli atti respiratori). Un EEG standard nelle forme tipiche è sufficiente per la diagnosi. Età di esordio tra i 4 e i 10 anni (picco di età tra i 5 e i 7 anni; più frequente nelle bambine). Forte componente genetica con familiarità positiva in un terzo dei casi e rischio di ricorrenza nei figli di circa il 10%. Possono verificarsi, anche se raramente, crisi tonico-cloniche generalizzate, in genere molto tempo dopo l'inizio delle "assenze" (di solito in adolescenza dopo la remissione delle "assenze"). L'EEG intercritico risulta normale; le crisi di assenza hanno un correlato EEG rappresentato da scariche di punta-onda generalizzate e di ampio voltaggio a circa 3 Hz. I farmaci antiepilettici di prima scelta sono l'etosuccimide (non protegge da eventuali crisi tonico-cloniche generalizzate), l'acido valproico e la lamotrigina; il trattamento con carbamazepina è controindicato in quanto può aggravare l'epilessia. La prognosi relativamente alla scomparsa delle crisi di assenza è molto buona (scomparsa delle crisi in genere prima dei 12 anni); c'è un aumentato rischio in età adulta di sviluppare crisi tonico-cloniche generalizzate.

##### **Epilessia con assenze miocloniche (EMA)**

Età d'esordio tra i 2 e i 13 anni. Prevalenza maschile. Il 50% dei pazienti ha un normale sviluppo psicomotorio/cognitivo all'esordio. Le crisi tipicamente si caratterizzano per delle "assenze" a inizio brusco con marcato mioclono ritmico e sincrono che interessa simmetricamente gli arti; possono essere coinvolti bocca, mento, occhi e palpebre; le crisi durano tipicamente meno di un minuto; in un terzo dei casi possono verificarsi crisi tonico-cloniche generalizzate, "assenze" pure e crisi astatiche. C'è una familiarità per epilessia nel 25% dei casi; molti casi restano a eziologia sconosciuta. Prognosi negativa per lo sviluppo cognitivo e il controllo delle crisi. Il trattamento più efficace è rappresentato in genere dalla combinazione di acido valproico con etosuccimide o lamotrigina.

##### **Epilessia assenze con mioclonie palpebrali (sindrome di Jeavons)**

Esordio tra i 2 e i 14 anni con picco a 6-8 anni; di più frequente riscontro nel sesso femminile. Crisi brevi (durata circa 3-6 secondi), spontanee o precipitate dalla chiusura degli occhi in ambiente illuminato (non al buio); crisi caratterizzate da deviazione dello sguardo verso l'alto e retropulsione del capo con palpebre che presentano clonie ripetitive con possibile associazione di compromissione dello stato di coscienza. L'EEG rileva brevi scariche di punta/polipunta-onda generalizzate, di ampio voltaggio a 3-6 Hz e fotosensibilità.

##### **Epilessia benigna con punte centro-temporali (BECTS o Epilessia rolandica)**

Rappresenta la più comune epilessia focale del bambino; età d'esordio tra i 3 e i 13 anni; più comune nei maschi. Crisi focali che coinvolgono il distretto facciale/periorale, che possono evolvere con una secondaria generalizzazione; le crisi si verificano nell'80% dei casi in fase di sonno; le caratteristiche tipiche includono una sensazione unilaterale di torpore/parestesie a livello della lingua, gengive o guance, suoni gutturali o arresto del linguaggio, ipersalivazione, difficoltà di deglutizione o scialorrea post-critica, movimenti involontari o contratture toniche della lingua o della mandibola, clonie interessanti una parte del volto. L'EEG intercritico è caratterizzato dalla presenza di punte lente difasiche a livello delle regioni centro-temporali, che possono avere localizzazione monolaterale e che aumentano in frequenza nel sonno.

Se le caratteristiche cliniche e dell'EEG non risultano assolutamente tipiche, è consigliabile effettuare un esame RM encefalo per escludere una forma di epilessia lesionale. Il trattamento con farmaci antiepilettici non è generalmente indicato a meno che le crisi siano particolarmente frequenti e/o prolungate e tale condizione crei disagio al paziente e ai familiari; nel 90% dei casi si ha una remissione dopo alcuni anni dall'esordio delle crisi e soprattutto dall'età di 16 anni. In alcuni casi le anomalie presenti in sonno sono molto rappresentate tanto che alcuni Autori parlano di uno spettro che collega l'epilessia benigna con punte (BECTS) alla sindrome di Landau-Kleffner.

##### **Epilessia con parossismi occipitali (CEOP forma di Panayiotopoulos)**

Familiarità positiva per epilessia e anomalie EEG intercritiche in parenti di primo grado. Età d'esordio con picco tra i 3 e i 5 anni. Le crisi tipicamente si verificano all'inizio del sonno; episodi critici caratterizzati da deviazione laterale dello sguardo e vomito, spesso con alterazione dello stato di coscienza; le crisi possono avere una durata prolungata. Molti bambini non presentano più crisi epilettiche prima del compimento dei 10 anni di età mentre altri possono presentare solo 1-2 episodi nell'arco della vita.

##### **Sindrome di Landau-Kleffner (LKS)**

Nota anche come afasia epilettica acquisita, si tratta di una condizione rara a esordio rapido (in un bambino precedentemente normale), caratterizzata da sintomi che fanno apparire il bambino che ne è affetto "come se fosse sordo"; si instaura, ad andamento fluttuante e rapidamente progressivo, un disturbo della comprensione del linguaggio con impossibilità a decodificare il significato di alcuni suoni (agnosia uditiva, es. impossibilità nel comprendere il significato di un telefono che squilla) e una afasia espressiva; possono essere presenti altri problemi cognitivi e comportamentali. L'età d'esordio è tra i 3 e gli 8 anni con rapporto maschi/femmine di 2:1.

Possono verificarsi crisi tonico-cloniche generalizzate, assenze atipiche e crisi motorie focali. L'EEG mostra frequenti scariche epilettiche soprattutto durante il sonno e a livello delle regioni

temporali. Si tratta di una encefalopatia epilettica in cui il funzionamento cerebrale viene compromesso dall'attività epilettica. I farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento sono i corticosteroidi e le benzodiazepine; alcuni bambini vengono sottoposti a intervento di chirurgia dell'epilessia.

#### ***Epilessia con punte-onde continue nel sonno o stato epilettico elettrico in sonno (CSWS, ESES)***

Il termine stato epilettico elettrico in sonno (ESES) è sinonimo di punte-onde continue nel sonno (CSWS); esiste una sovrapposizione tra l'epilessia con punte-onde continue nel sonno (CSWS) e la sindrome di Landau-Kleffner (LKS) (la prima è definita da caratteristiche EEG, mentre la seconda da aspetti clinici); molti bambini con LKS presentano una forma di CSWS o una condizione simile; la LKS può essere considerata un tipo di CSWS con un focus epilettogeno a livello temporale e una conseguente regressione del linguaggio. La CSWS si caratterizza per la triade: punte-onde continue occupanti più dell'80% del sonno a onde lente, crisi epilettiche e regressione cognitivo-comportamentale. L'età d'esordio è tipicamente tra i 4 e i 6 anni (range 1-11).

Possono essere presenti deficit nella memoria, regressione nelle funzioni cognitive e iperattività. I maschi sono più colpiti delle femmine. Il primo evento parossistico è generalmente una crisi generalizzata in sonno (possono in alcuni casi verificarsi crisi focali o focali con secondaria generalizzazione che possono avere caratteristiche simili alla forma BECTS).

L'evoluzione di questo tipo di epilessia si caratterizza per la possibile comparsa di altre crisi come le assenze tipiche e atipiche, le assenze miocloniche, le crisi cloniche e atoniche, le crisi tonico-cloniche generalizzate. Il trattamento si basa sull'utilizzo di diversi farmaci antiepilettici (soprattutto benzodiazepine, acido valproico, etosuccinimide o levetiracetam) e dei corticosteroidi; la carbamazepina può far peggiorare la sintomatologia critica; alcuni bambini vengono sottoposti a intervento di chirurgia dell'epilessia.

#### ***Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS)***

Questa condizione definisce una relativamente rara e grave forma di epilessia caratterizzata dalla presenza di crisi toniche (elemento sempre presente) o anche atoniche e crisi di assenza atipiche; in genere è presente una causa sintomatica individuabile (nel 30% dei casi ci si orienta verso una "presunta sintomaticità"). L'EEG si caratterizza per la presenza di punte-onde lente diffuse e parossismi di attività rapida. La prognosi per quanto riguarda lo sviluppo cognitivo, le caratteristiche comportamentali e il controllo delle crisi è negativa.

#### ***Epilessia con parossismi occipitali (CEOP forma di Gastaut)***

Età d'esordio con picco tra i 7 e i 9 anni. Le crisi sono caratterizzate da brevi sintomi visivi senza alterazione dello stato di coscienza e sintomi post-critici che comprendono cefalea, nausea e vomito; alcune crisi si protraggono con movimenti di tipo versivo, disturbi sensoriali, automatismi, clonie interessanti un emilato o diffuse. Questa forma di epilessia rispetto alla forma di Panayiotopoulos ha una prognosi leggermente peggiore per quanto riguarda la scomparsa delle crisi. L'EEG ha caratteristiche simili a quanto si riscontra nella forma di Panayiotopoulos e presenta come elemento caratteristico anomalie epilettiformi a livello delle regioni occipitali che vengono soppresse dall'apertura degli occhi ("fixation-off sensitivity") e attivate dal sonno.

### **Sindromi epilettiche a esordio in età adolescenziale**

#### ***Epilessia assenze giovanile (JAE)***

Età d'esordio con picco a 12 anni, tipicamente in prossimità del periodo puberale. A differenza della CAE si verificano pochi episodi di "assenza" al giorno e il grado di compromissione dello stato di coscienza sembra minore anche se le anomalie elettriche tendono ad avere una durata prolungata. Circa l'80% dei pazienti presenterà crisi tonico-cloniche generalizzate mentre il 15% manifesterà anche crisi miocloniche (meno intense di quelle che si verificano nell'epilessia mioclonica giovanile). L'EEG mostra anomalie generalizzate costituite da complessi punta-onda a 3 Hz, spesso indotte dall'iperventilazione; la fotosensibilità è inusuale. Molti pazienti rispondono al trattamento con acido valproico anche se la prognosi, relativamente alla scomparsa delle crisi a lungo termine, è meno buona rispetto alla CAE.

#### ***Epilessia mioclonica giovanile (JME)***

Esordio tra i 12 e i 18 anni. Le crisi sono di tipo tonico-clonico generalizzate e miocloniche, e si verificano tipicamente subito dopo il risveglio; la coscienza è conservata durante le crisi miocloniche; le crisi tonico-cloniche generalizzate sono spesso precedute da una serie di crisi miocloniche in crescendo; le crisi di assenza si verificano in circa un terzo dei casi. Una storia di oggetti che cadono dalle mani mentre si prepara la colazione è tipica. L'eccessiva stanchezza, la carenza di sonno e l'alcol sono potenziali fattori scatenanti. L'EEG tipicamente mostra scariche di polipunte seguite da onde lente irregolari a frequenza compresa tra 1 e 3 Hz; le crisi di assenza hanno un correlato EEG di complessi polipunta-onda a 4-6 Hz che rallentano fino a 3 Hz (queste scariche epilettiche sono molto meno regolari rispetto a quanto si vede nell'epilessia assenze del bambino o nell'epilessia assenze giovanile). I farmaci antiepilettici generalmente utilizzati sono l'acido valproico, il clonazepam e il levetiracetam; la lamotrigina può causare un aumento delle crisi miocloniche ma risulta essere efficace in combinazione con l'acido valproico; il trattamento con carbamazepina è controindicato. La prognosi per quanto riguarda il controllo delle crisi è buona ma è in genere sconsigliato interrompere il trattamento antiepilettico per l'alto rischio di ricorrenza delle crisi in assenza di terapia.

#### ***Epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate (GTCS) al risveglio***

Esordio in genere nella seconda decade di vita. La diagnosi di questo tipo di epilessia è principalmente clinica e deve essere sospettata quando si verificano crisi tonico-cloniche generalizzate (GTCS) subito dopo il risveglio, in assenza di frequenti ipercinesie di tipo mioclonico; le crisi possono essere facilitate dalla riduzione delle ore di sonno; frequenza delle crisi piuttosto bassa. La prognosi è favorevole sia per la bassa frequenza delle crisi che per la buona risposta al trattamento (molti pazienti hanno una ricomparsa delle crisi dopo la sospensione di un trattamento antiepilettico efficace). Alcuni pazienti che hanno presentato in passato altre forme di epilessia (es. CAE) possono avere un'evoluzione in questa condizione. L'EEG tipicamente si caratterizza per la presenza di scariche di punta-onda o polipunta-onda, irregolari, con frequenze comprese tra i 2 e i 4 Hz (queste alterazioni non vengono tuttavia riscontrate in tutti i pazienti con esami EEG di routine; in tal caso un EEG in sonno può fornire informazioni diagnostiche aggiuntive); una discreta percentuale di pazienti presenta fotosensibilità.

TABELLA 2

<b>EPILESSIE IDIOPATICHE</b>			
	<b>Trasmis.</b>	<b>Locus</b>	<b>Gene</b>
Crisi neonatali benigne familiari	AD	20q13 8q24	KCNQ2 KCNQ3
Crisi neonatali-infantili benigne familiari	AD	2q24	SCN2A
Crisi infantili benigne familiari	AD	16p11 2q24	PRRT2 SCN2A
Crisi infantili benigne familiari ed emicrania emiplegica familiare	AD	1q23	ATP1A2
Epilessia autosomica dominante notturna del lobo frontale	AD	20q13 1p21 8p12	CHRNA4 CHRN2 CHRNA2
Epilessia familiare del lobo temporale laterale	AD	10q24	LG1
Epilessia genetica con convulsioni febbrili plus (GEFS+)	AD	2q24 19q13 2q24 5q	SCN1A SCN1B SCN2A GABRG2
Epilessia mioclonica familiare infantile (FIME)	AR	16q13	TBC1D24
Epilessia mioclonica giovanile (sindrome di Janz)	AD	5q34 6p12	GABRA7 EFHC1
Epilessia generalizzata idiopatica con fenotipi variabili (includere assenze precoci)	AD	1q35	SLC2A1
Epilessia generalizzata idiopatica e Atassia episodica	AD AD	2q22 19q	CACNB4 CACNA1A
<b>Encefalopatie epilettiche</b>			
Encefalopatia epilettica a esordio precoce (periodo neonatale/primo anno di vita)	AR de novo AR de novo	11p15 9q34 16p13 20q13	SLC25A22 STXB1 TBC1D24 KCNQ2
Spasmi infantili e fenotipo rett-like	X-linked	Xp22	CDKL5
Epilessia mioclonica severa dell'infanzia/Sindrome di Dravet	de novo X-linked	2q24 Xq22	SCN1A PCDH19
Epilessia e ritardo mentale nelle femmine	X-linked	Xq22	PCDH19
<b>EPILESSIE MIOCLONICHE PROGRESSIVE</b>			
Malattia di Unverricht-Lundborg (EPM1)	AR	21q22.3	EPM1 (Cistatina B)
Malattia di Lafora (EPM2)	AR AR	6q24 6q22	EPM2A (Laforina) EMP2B (Malina)
MERRF/MELAS	Materna AR	Mt-DNA n-DNA	r-RNA (8344,8356,8363) POLG1
<b>Sialidosi</b>			
- Tipo 1, 2	AR	6p21.3	Neuraminidasi (NEU)
- Galattosialidosi	AR	20q13.1	PPCA
<b>Ceroidolipofuscinosi</b>			
- Infantile tardiva di Jansky-Bielschowsky "Finlandese" "Variante"	AR AR AR	11p15 13q21 15q21	CLN2 CLN5 CLN6
- Giovanile di Spielmeyer-Vogt-Sjogren	AR	16p	CLN3
- Adulta di Kufs	AR AD	15q21 20q13.33	CLN6 DNAJC5
AMRF (action myoclonus-renal failure syndrome) - variante simil-ULD senza interessamento renale	AR AR	4q21 4q21	SCARB2 SCARB2
PME con atassia precoce	AR	12q12	PRICKLE1
Atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana	AD	12p13	B37 (Atrofinia)
Malattia di Gaucher tipo III	AR	1p21	Glucocerebrosidasi
Malattia di Huntington giovanile	AD	4p16	Huntingtina
Gangliosidosi GM2	AR	15q23-q24	Hexa
EMP con inclusione di neuroserpina	AD	3q26	PI12
EMP a esordio precoce	AR	7q11	KCTD7
<b>MALFORMAZIONI CEREBRALI SU BASE GENETICA</b>			
Malformazioni dovute a proliferazione neuronale anomala	AD	9q32	TSC1
Sclerosi tuberosa	AD	16p13	TSC2

In termini generali le epilessie vengono distinte in tre grandi categorie eziologiche: forme "idiopatiche", forme "sintomatiche" e forme "presunte sintomatiche".

Le epilessie idiopatiche comprendono sia forme generalizzate che focali e si caratterizzano per l'assenza di lesioni cerebrali strutturali; sono causate da fattori genetici definiti o presunti. Il termine "idiopatico" non è sinonimo di epilessia a evoluzione benigna. Esempi di epilessie idiopatiche sono l'epilessia assenze del bambino, l'epilessia mioclonica giovanile, l'epilessia con parossismi occipitali forma di Gastaut, ecc.

Le epilessie "sintomatiche" sono caratterizzate da crisi che sono la conseguenza di una causa primaria identificabile. Esempi di epilessia sintomatica includono la sclerosi tuberosa e le displasie corticali focali. Le crisi sintomatiche acute sono il risultato di un insulto cerebrale immediatamente precedente l'evento parossistico (es. ipossia, febbre) (le crisi acute sintomatiche ricorrenti non sono classificate come epilessia). Le epilessie da causa sintomatica remota sono secondarie a un danno cerebrale pregresso (es. stroke, meningoencefalite).

Le epilessie "presunte sintomatiche" (termine che sostituisce la vecchia dizione "criptogenetiche") rappresentano le forme in cui non risulta chiaramente identificabile una causa primaria (es. normalità dell'esame neuroradiologico) ma che non possono essere inquadrare nell'ambito delle forme idiopatiche; in tal senso il termine epilessia "presunta sintomatica" definisce un'epilessia a eziologia non nota e la necessità di effettuare ulteriori approfondimenti diagnostici. Molte forme gravi di epilessia dell'infanzia rientrano all'interno di questo gruppo.

In relazione alla prognosi le epilessie possono essere distinte in: sindromi epilettiche a prognosi eccellente (epilessie a evoluzione benigna con remissione spontanea delle crisi età-correlata e non associate ad alterazioni dello sviluppo psico-fisico); sindromi epilettiche a prognosi buona (epilessie farmaco-sensibili in cui la terapia può essere sospesa dopo un certo periodo di tempo); sindromi epilettiche a prognosi incerta (epilessie farmaco-dipendenti che possono rispondere bene al trattamento antiepilettico ma che si caratterizzano per crisi che possono

	Trasmis.	Locus	Gene
<b>Malformazioni dovute a migrazione neuronale anomala</b>			
Lissencefalia isolata (ILS)/eterotopia sottocorticale (SBH)	AD	17p13.3	<i>LIST1</i>
Lissencefalia isolata (ILS)/eterotopia sottocorticale (SBH)	AD	Xq22.3-q23	<i>DCX</i>
Lissencefalia isolata (ILS)/eterotopia sottocorticale (SBH)	AD	12q13.12	<i>TUBA1A</i>
Sindrome di Miller-Dieker	AD	17p13.3	<i>LIST1+YWHAE</i>
Lissencefalia X-linked con genitali ambigui (XLAG)	X-linked	Xp22.1	<i>ARX</i>
Lissencefalia con ipoplasia cerebellare (LCH)	AR	7q22.1	<i>RELN</i>
Lissencefalia con ipoplasia cerebellare (LCH)	AR	9p24.2	<i>VLDLR</i>
Eterotopia periventricolare bilaterale classica	X-linked	Xq28	<i>FLNA</i>
Eterotopia periventricolare e sindrome di Ehlers-Danlos	X-linked	X28	<i>FLNA</i>
Eterotopia periventricolare, dimorfismi facciali e costipazione severa	X-linked	X28	<i>FLNA</i>
Eterotopia periventricolare	AD	5p15.1	-
Eterotopia periventricolare	AD	5p15.33	-
Eterotopia periventricolare e sindrome di Williams	AD	7p11.23	-
Eterotopia periventricolare	AD	4p15	-
Eterotopia periventricolare	AD	5p14.3-15	-
Eterotopia periventricolare e agenesia del corpo calloso	AD	1p36.22-pter	-
Eterotopia nodulare periventricolare (PNH) e microcefalia	AR	20p13	<i>ARFGEF2</i>
Distrofia muscolare congenita di Fukuyama o sindrome di Walker-Warburg (WWS)	AR	9q31.2	<i>FKTN</i>
"Muscle-eye-brain disease (MEB)" o WWS	AR	19q13.32	<i>FKRP</i>
"Muscle-eye-brain disease (MEB)"	AR	22q12.3	<i>LARGE</i>
"Muscle-eye-brain disease (MEB)"	AR	1p34.1	<i>POMGnT1</i>
"Muscle-eye-brain disease (MEB)" o WWS	AR	9q34.13	<i>POMT1</i>
"Muscle-eye-brain disease (MEB)" o WWS	AR	14q24.3	<i>POMT2</i>
Sindrome CEDNIK	AR	22q11.2	<i>SNAP29</i>
<b>Malformazioni dovute a organizzazione corticale anomala</b>			
Polimicrogiria bilaterale perisilviana (BPP)	X-linked	Xq22	<i>SRPX2</i>
Polimicrogiria bilaterale fronto-parietale (BFPP)	AR	16q13	<i>GPR56</i>
Polimicrogiria asimmetrica	AD	6p25.2	<i>TUBB2B</i>
Polimicrogiria con agenesia del corpo calloso e microcefalia	AD	3p21.3-p21.2	<i>TBR2</i>
Polimicrogiria (con anidria)	AD	11p13	<i>PAX6</i>
Polimicrogiria	AD	1p36.3-pter	-
Polimicrogiria e microcefalia	AD	1q44-qter	-
Polimicrogiria, PNH e agenesia del corpo calloso	AD	6q26-qter	-
Polimicrogiria e dimorfismi facciali	AD	2p16.1-p23	-
Polimicrogiria, microcefalia e idrocefalo	AD	4q21-q22	-
Polimicrogiria	AD	21q2	-
Polimicrogiria e sindrome di Di George	AD	22q11.2	-
Polimicrogiria e sindrome di Goldberg-Shprintzen	AR	10q21.3	<i>KIAA1279</i>
Polimicrogiria e sindrome di Warburg Micro	AR	2q21.3	<i>RAB3GAP1</i>

#### ANOMALIE CROMOSOMICHE ED EPILESSIA

Cromosoma 1	Delezione 1p36
Cromosoma 4	Delezione 4p16.3 (sindrome di Wolf-Hirschhorn)
Cromosoma 6	Delezione 6q terminale
Cromosoma 12	Trisomia 12p
Cromosoma 14	Cromosoma 14 ad anello
Cromosoma 15	Delezione 15q11-13, disomia uniparentale, mutazioni "Imprinting Center", mutazioni Gene <i>UBE3A</i> , Inv dup 15
Cromosoma 17	Delezione 17p13.3 (sindrome di Miller-Dieker)
Cromosoma 20	Cromosoma 20 ad anello
Cromosoma X	Sindrome del cromosoma X fragile, sindrome di Klinefelter (XXY), duplicazione (X) (p11.22-p11.23)
Cromosoma Y	47, XYY

(modificata da *Update relativo ai geni implicati nelle epilessie* - Commissione Genetica LICE - Bianchi A, et al., aggiornata al 15 maggio 2012).

verificarsi nuovamente dopo sospensione della terapia); sindromi epilettiche a prognosi infausta (epilessie resistenti al trattamento) (figura 3).

In alcune specifiche condizioni si pensa che l'attività epilettiforme stessa possa contribuire ad alterare il normale funzionamento cerebrale (es. ridotto stato di vigilanza o deficit cognitivi); si parla in tal caso di "encefalopatia epilettica". Questo concetto implica che la disfunzione cerebrale possa essere parzialmente reversibile quando si tratta l'epilessia con una terapia antiepilettica adeguata.

#### Diagnosi

La diagnosi di epilessia è un percorso spesso molto complesso che deve tener conto del tipo di crisi (fenomenologia, topografia), del contesto clinico (età d'esordio, familiarità, condizioni cliniche generali e presenza di altri sintomi associati) e delle caratteristiche di alcuni esami strumentali specifici (es. EEG critico e intercritico, dati neuroradiologici ecc.).

Il primo passo verso una diagnosi di epilessia consiste nello stabilire se un evento parossistico sia o no una crisi epilettica; esiste infatti, specie nel bambino, tutta una serie di eventi parossistici di natura non epilettica (es. miocloni neonatale benigno, iperecpiessia, spasmi affettivi respiratori, reflusso gastro-esofageo, parasonnie, vertigine parossistica, atassie episodiche, episodi sincopali, tics, stereotipie, comportamenti di auto-stimolazione, disturbi psicogenetici ecc.), la cui conoscenza è fondamentale per non incorrere in errori diagnostici.

In questi casi l'anamnesi e la ricostruzione dell'evento parossistico risultano fondamentali; un'esame video-EEG con polimicrografia viene spesso richiesto per una valutazione dirimente.

Secondo studi recenti una percentuale tra il 3,5% e il 43% di bambini inviati per effettuare un esame video-EEG presenta una diagnosi di fenomeno parossistico di natura non epilettica.

Bisogna inoltre essere sicuri che siamo di fronte a un'epilessia e non a una condizione sintomatica che si manifesta clinicamente con crisi epilettiche acute ricorrenti.

Distinguiamo nel percorso diagnostico delle epilessie alcune tappe fondamentali: anamnesi, esame obiettivo (generale,

FIGURA 4

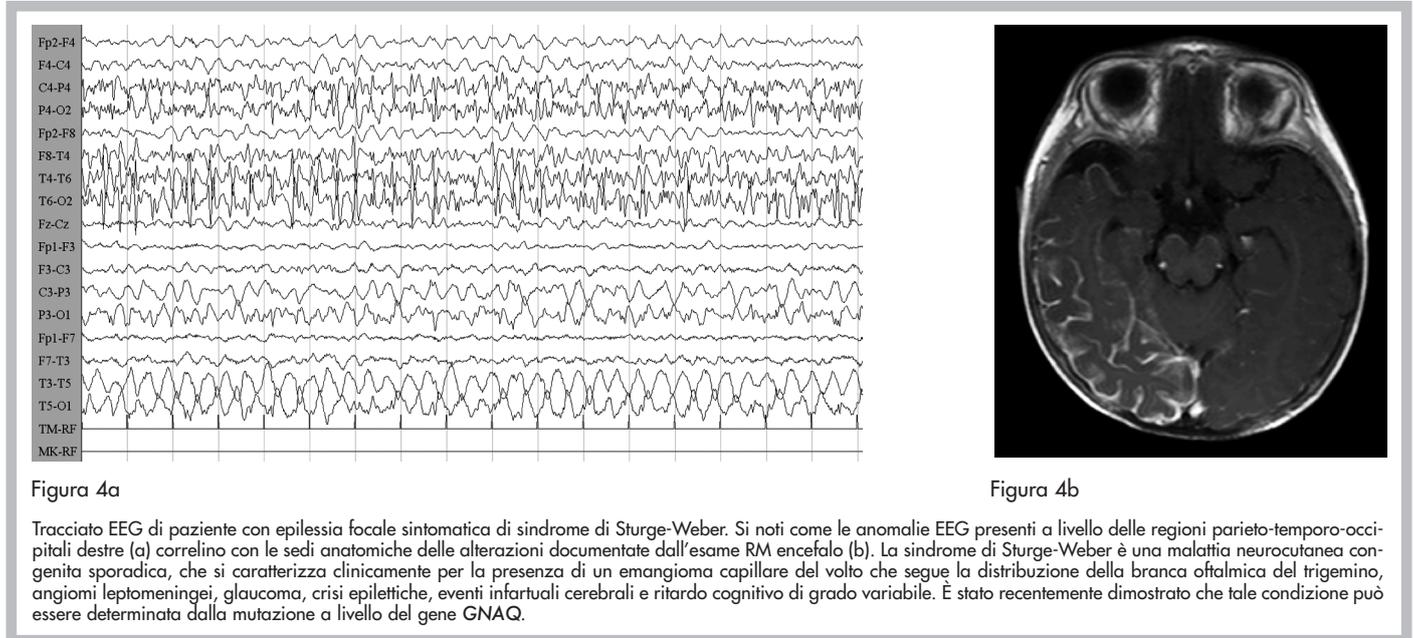


Figura 4a

Tracciato EEG di paziente con epilessia focale sintomatica di sindrome di Sturge-Weber. Si noti come le anomalie EEG presenti a livello delle regioni parieto-temporo-occipitali destre (a) correlino con le sedi anatomiche delle alterazioni documentate dall'esame RM encefalo (b). La sindrome di Sturge-Weber è una malattia neurocutanea congenita sporadica, che si caratterizza clinicamente per la presenza di un emangioma capillare del volto che segue la distribuzione della branca oftalmica del trigemino, angiomi leptomeningei, glaucoma, crisi epilettiche, eventi infartuali cerebrali e ritardo cognitivo di grado variabile. È stato recentemente dimostrato che tale condizione può essere determinata dalla mutazione a livello del gene *GNAQ*.

Figura 4b

psichico e neurologico), indagini neurofisiologiche, neuroimmagini, indagini di laboratorio e genetiche, valutazione neuropsicologica.

– *Anamnesi*: l'approccio a un paziente con epilessia o che ha presentato uno o più episodi parossistici di sospetta natura epilettica trova nell'anamnesi un momento fondamentale, senza il quale è impossibile pensare di poter correttamente programmare tutte le indagini di approfondimento necessarie per giungere a un preciso inquadramento della condizione in esame. L'analisi dei dati clinici raccolti attraverso l'anamnesi consente di formulare una corretta diagnosi in circa la metà dei casi. Gli obiettivi principali dell'anamnesi si realizzano grazie alla raccolta del maggior numero di informazioni con la finalità di definire il tipo di crisi, la presenza di eventuali fattori eziologici e/o scatenanti, e le circostanze di occorrenza dell'episodio parossistico (es. veglia, sonno, digiuno, esposizione a stimoli luminosi intermittenti o a fattori ambientali che causano aumento della temperatura corporea ecc.). Secondo i livelli di evidenza, cianosi, scialorrea, morsus e stato confusionale post-critico sono gli elementi clinici che inducono ad accentuare il sospetto diagnostico di crisi epilettica. Particolare importanza riveste anche l'analisi dei sintomi che precedono la crisi, qualora

presenti, e che caratterizzano la fase di recupero (sintomi post-critici). I dati clinici vengono spesso forniti da un testimone dell'evento parossistico ed è pertanto fondamentale ricavare gli elementi anamnestici direttamente da chi ha assistito all'episodio, soprattutto quando il paziente non è in grado di riferire nulla o poco dell'accaduto. La semeiologia è rappresentata da ciò che un osservatore esterno vede e/o da ciò che il paziente percepisce di una crisi epilettica. L'analisi accurata di ciò che accade immediatamente prima, durante e dopo l'episodio critico può fornire fondamentali elementi per ipotizzare la localizzazione dell'area epilettogena. I segni clinici di una crisi epilettica si manifestano non appena la scarica epilettica si sviluppa nel tempo e nello spazio; i sintomi clinici si manifestano con una latenza temporale dall'inizio della scarica che può variare a seconda del tipo di crisi (es. le crisi temporali si propagano più lentamente rispetto alle crisi frontali). La semeiologia delle crisi e l'identificazione del circuito neuronale precocemente interessato dalla propagazione della scarica epilettica sono presupposti fondamentali per formulare ipotesi di localizzazione dell'area epilettogena. Esempi di segni/sintomi altamente localizzatori sono rappresentati dalle illusioni/allucinazioni uditive, dalle allucinazioni visive lateralizza-

te e dalle posture tonico-cloniche lateralizzate. I segni/sintomi che non risultano essere localizzatori sono la deviazione del capo/occhi, le manifestazioni tonico-cloniche del distretto buccale, le posture distoniche, le allucinazioni olfattive e la perdita di contatto con l'ambiente. Gli elementi clinici vanno integrati con gli esami strumentali.

– *Esame obiettivo generale, psichico e neurologico*: la visita del paziente rappresenta un momento fondamentale del percorso diagnostico. I principali aspetti da valutare, per quanto riguarda l'esame obiettivo generale, sono altezza, peso, circonferenza cranica, cute (con particolare attenzione alla rilevazione di eventuali aree cutanee con ipo- o ipercromia o angiomi), organi esplorabili alla palpazione dell'addome, eventuali aspetti dismorfici. L'esame obiettivo psichico con osservazione del comportamento fornisce dati sullo stato di vigilanza/orientamento, sullo sviluppo psicomotorio/cognitivo e sull'eventuale presenza di disturbi del comportamento. L'obiettività neurologica può rilevare la presenza di segni neurologici maggiori in grado di orientare la diagnosi verso una forma sintomatica.

– *Indagini neurofisiologiche*: l'elettroencefalogramma (EEG) è un esame di fondamentale importanza per la diagnosi di epilessia e per il monitoraggio dei pa-

zienti affetti da tale condizione. L'EEG può fornire elementi specifici che orientano/confermano il sospetto diagnostico del clinico; da questo esame vengono inoltre ricavati dati fondamentali relativi all'organizzazione/funzionamento dell'attività elettrica cerebrale sia in veglia che in sonno. L'EEG consente inoltre di valutare in modo approssimativo il rischio di ricorrenza di nuovi episodi critici in base alla maggiore/minore ricchezza di anomalie nella fase intercritica e, insieme ai dati clinici, la risposta al trattamento antiepilettico. Bisogna però sempre tenere in considerazione che l'EEG non è uno strumento magico e che il medico refertatore ha bisogno di informazioni molto precise che descrivano con la massima accuratezza le caratteristiche del paziente in esame (età, condizioni generali, patologie di cui è affetto) e le motivazioni che hanno portato a effettuare l'indagine in oggetto (es. descrizione accurata dell'evento parossistico e delle circostanze/modalità di occorrenza). La ripetizione dell'esame in uno stesso paziente va valutata e definita in base al tipo di epilessia, alla risposta al trattamento antiepilettico e ad altre variabili cliniche. L'esame EEG può essere effettuato con diverse modalità che dipendono dal quesito diagnostico e più nello specifico dal tipo di crisi, dalla loro frequenza e talvolta da fattori contingenti (es. condizioni di urgenza, pazienti non collaboranti). Così, mentre per alcuni casi è sufficiente richiedere un EEG di routine (S/EEG, Standard EEG), per altri può essere necessario effettuare una registrazione prolungata nelle 24 ore con EEG dinamico (A/EEG, Ambulatory EEG), un EEG con videoregistrazione (video-EEG) o un monitoraggio video-EEG a lungo termine (LTVEEG Monitoring). L'EEG di routine consiste in una registrazione in veglia in condizioni basali (a occhi chiusi e aperti) per almeno 20 minuti, seguita da una registrazione durante tecniche di attivazione (iperventilazione e stimolazione luminosa intermittente); un'altra tecnica di attivazione è rappresentata dalla registrazione in sonno (spontaneo o dopo privazione ipnica). Un EEG standard può rilevare anomalie epilettiformi intercritiche o critiche in soggetti con sospette crisi epilettiche in circa il 50% dei casi; la percentuale aumenta fino al 90% con regi-

strazioni ripetute o in sonno; la possibilità di registrare anomalie durante un EEG standard è di circa il 90% se l'esame viene effettuato entro le 24 ore da una crisi epilettica (soprattutto nei bambini) ed è per questo che nel caso di una prima crisi è indicata l'esecuzione di un EEG il più presto possibile. Anomalie EEG a un esame standard sono rilevabili nello 0,5-4% di soggetti che non hanno mai presentato crisi epilettiche; questo dato deve far riflettere sul fatto che l'EEG può essere disinformativo e quindi non raccomandato in alcune situazioni (es. soggetti giovani con sincopi neuro-mediate). L'EEG dinamico si realizza grazie ad apparecchi portatili che consentono la registrazione per tempi variabili da 12 a 72 ore mentre il paziente svolge le sue normali attività di vita quotidiana; tale metodica non aggiunge informazioni diagnostiche nel 50% dei casi. La registrazione video-EEG con possibile aggiunta di poligrafia consente una più precisa analisi dell'evento parossistico e permette di distinguere gli episodi di natura epilettica da quelli di natura non epilettica. L'utilizzo del monitoraggio video-EEG a lungo termine (LTVEEG monitoring) viene riservato a condizioni molto particolari ed effettuato in centri altamente specializzati, con la finalità di cercare di individuare l'origine delle scariche epilettiche (vengono utilizzati speciali elettrodi di superficie o elettrodi che possono essere impiantati in profondità in diverse aree cerebrali).

– *Neuroimmagini*: le neuroimmagini forniscono un importante contributo nello stabilire eziologia, prognosi e trattamento delle epilessie di nuova diagnosi. Questo tipo di indagini è raccomandato quando la crisi presenta caratteristiche cliniche che fanno presupporre un focolaio epilettogeno localizzato, o quando non è stato ancora raggiunto un preciso inquadramento diagnostico dell'epilessia o quando si sospetta una condizione sintomatica. Quando disponibili, le tecniche di risonanza magnetica (RM) sono preferibili a quelle di tomografia computerizzata (TC) sia per la migliore risoluzione e accuratezza delle immagini, che per evitare l'esposizione del paziente a radiazioni.

L'esame neuroradiologico è generalmente non necessario in alcune forme di epilessia idiopatica (epilessia assenze del

bambino, epilessia assenze forma giovanile, epilessia mioclonica giovanile, epilessia benigna con punte centro-temporali) quando la diagnosi è chiaramente definita sulla base dei dati clinici e delle caratteristiche EEG.

Vanno infine ricordate alcune tecniche di *neuroimaging funzionale* (PET, SPECT), di utilizzo non diffuso, che possono essere utili in alcuni casi particolari per una più precisa definizione/localizzazione dell'area epilettogena.

– *Esami di laboratorio e genetici*: gli esami ematochimici di base non sono generalmente indispensabili in fase diagnostica iniziale, anche se possono essere utili per escludere particolari condizioni come uno squilibrio elettrolitico, uno scompenso metabolico, fattori endocrinologici o tossici e per l'inizio di una terapia antiepilettica.

La rachicentesi con esame del liquor è indicata in tutte le condizioni in cui si pone il sospetto diagnostico di un processo infettivo/infiammatorio interessante il sistema nervoso centrale; in tali condizioni, oltre all'esame liquorale chimico-fisico di base, possono essere utili specifiche indagini sierologiche e liquorali finalizzate a isolare marker di agenti infettivi specifici o di reazione autoimmune; altre indagini più specifiche su liquor (es. dosaggio lattato/piruvato, glicina ecc.) possono essere effettuate nel sospetto di specifiche condizioni (es. malattie metaboliche).

Gli esami genetici possono essere effettuati in alcuni casi particolari, quando le caratteristiche del paziente, il tipo di epilessia e alcuni esami strumentali (es. EEG e RM encefalo) orientano la diagnosi verso una condizione geneticamente determinata, come per esempio alcune encefalopatie epilettiche a esordio in età infantile o nel sospetto di una condizione sindromica specifica associata a epilessia (es. sindrome di Rett, sindrome di Angelman ecc.); tali esami andrebbero richiesti da professionisti esperti in epilettologia e vanno coordinati e integrati con una consulenza genetica che coinvolga il bambino e i familiari.

– *Valutazione neuropsicologica*: questo tipo di valutazioni risulta fondamentale per indagare il funzionamento cognitivo, la presenza di disturbi neuropsicologici in comorbilità, per monitorare l'evoluzione clinica e gli eventuali possibili

effetti indesiderati del trattamento antiepilettico (es. disturbi della memoria, dell'attenzione, sintomi comportamentali ecc.).

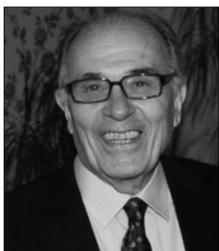
### Conclusioni

L'inquadramento diagnostico del bambino con epilessia è un percorso molto complesso, all'interno del quale i dati clinici si integrano con la conoscenza e l'esperienza del medico che programma e successivamente interpreta gli esami di approfondimento necessari. L'espandersi delle conoscenze, soprattutto nel campo della genetica, sta ampliando in modo rapido il panorama conoscitivo in ambito epilettologico. Il raggiungimento di una corretta diagnosi è presupposto fondamentale per l'ottimale applicazione delle strategie terapeutiche disponibili e per fornire adeguate informazioni sulla prognosi. ♦

### Bibliografia di riferimento

- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51(4):671-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
- Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(Suppl 5):2-8.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21<sup>st</sup> century. *Epilepsia* 2011;52(6):1058-62. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03101.x.
- Bianchi A, Striano P, Elia M, et al. Update relativo ai geni implicati nelle epilessie. Commissione Genetica LICE, aggiornata al 15 maggio 2012.
- Brigo F. An evidence-based approach to proper diagnostic use of the electroencephalogram for suspected seizures. *Epilepsy Behav* 2011;21(3):219-22. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.04.004.
- Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, Vles JS. Paroxysmal non-epileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years. *J Paediatr Child Health* 2000;36(3):244-8.
- Chauvel P, McGonigal A. Emergence of semiology in epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2014; Jan 11. S1525-5050(13)00633-1. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.12.003.
- Faulkner HJ, Arima H, Mohamed A. The utility of prolonged outpatient ambulatory EEG. *Seizure* 2012; 21(7):491-5. doi: 10.1016/j.seizure.2012.04.015.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245-53.
- Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(9):2147-53. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x.
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50(5):1102-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x.
- Kotagal P, Costa M, Wyllie E, Wolgamuth B. Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. *Pediatrics* 2002;110(4):e46.
- Kutluay E, Selwa L, Minecan D, et al. Nonepileptic paroxysmal events in a pediatric population. *Epilepsy Behav* 2010;17(2):272-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.12.020.
- Mecarelli O, Pulitano P, Vicenzini E, et al. Observations on EEG patterns in neurally-mediated syncope: an inspective and quantitative study. *Neurophysiol Clin* 2004;34(5):203-7.
- Minicucci F, Muscas G, Perucca E, et al. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 5):9-15.
- Patel H, Scott E, Dunn D, Garg B. Nonepileptic seizures in children. *Epilepsia* 2007;48(11):2086-92.
- Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993;34(6):1007-16.
- Schomer DL. Ambulatory EEG telemetry: how good is it? *J Clin Neurophysiol* 2006;23(4):294-305.
- Sharma S, Prasad AN. Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: an approach. *Can J Neurol Sci* 2013;40(1):10-6.
- Shinnar S, Hesdorffer DC. Pediatric status epilepticus: should the diagnostic evaluation change? *Neurology* 2010;74(8):624-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ce5b
- Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013; 368(21):1971-9. doi: 10.1056/NEJMoa1213507.
- Singh RK, Stephens S, Berl MM, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 2010;74(8):636-42. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0cca2.
- Suleiman J, Brillot F, Lang B, et al. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia* 2013;54(6):1036-45. doi: 10.1111/epi.12142.
- Wong-Kissel LC, McKeon A, Wirrell EC. Autoimmune encephalopathies and epilepsies in children and teenagers. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2):134-44.

## IL PREMIO "BERTRAND RUSSELL AI SAPERI CONTAMINATI" 2014 A FRANCO PANIZON



Claudio Magris ha così commentato la figura di Franco Panizon nel suo intervento nell'aula del consiglio comunale di Trieste all'indomani della scomparsa di un "amico non facile": «È stato, anche in modo imbarazzante, se stesso: mi piacerebbe assomigliargli un po'». Parole simili le ho sentite nel febbraio dello scorso anno da Paolo Rumiz, con cui ero a cena a Milano a casa di comuni amici. Perché il Premio "Bertrand Russell ai Saperi contaminati" a Franco Panizon? Non solo perché Panizon è stato per la Pediatria italiana ciò che Franco Basaglia ha rappresentato per la Psichiatria ma anche perché è stato "maestro" di professionalità, impegno civile e, direi, di vita per una buona metà dei pediatri di base che oggi operano sul territorio di Reggio Calabria. A più di un anno dalla sua scomparsa, la Fondazione Mediterranea insieme all'Università Mediterranea gli rende omaggio attribuendo alla sua memoria l'edizione del 2014 del Premio "Bertrand Russell ai Saperi Contaminati" per il suo impegno civile e di fine umanista che ha accompagnato la sua attività professionale. Panizon, stravagante e imprevedibile, da ragazzo della Repubblica di Salò diventato comunista e poi, dopo anni di un laicismo integrale, cattolico, ha sempre inseguito le sue idee e, così facendo, ha inventato e prodotto: per esempio il "day hospital pediatrico", che consente ai minori di rientrare a casa a fine cura giornaliera, per non parlare dell'umanizzazione delle cure pediatriche negli ospedali con l'apertura della corsia ai genitori dei piccoli pazienti. Oggi queste sono realtà acquisite (chi lascerebbe più suo figlio in una corsia di ospedale "abbandonato" alle cure dei soli infermieri?) ma non lo erano negli anni Settanta, gli anni in cui avveniva la coeva rivoluzione di Basaglia negli ospedali psichiatrici, gli anni in cui ancora riverberava in corsia l'impianto di una Pediatria baronale e sclerotizzata oltre che maldisposta verso i diritti dell'infanzia. La sua fu una rivoluzione silenziosa, mai assurda come quella di Basaglia all'attenzione dei media, che ha letteralmente trasformato la Pediatria italiana. Ma non è solo per questo che, oggi, gli viene assegnato il Premio Russell: Franco Panizon, professore emerito di Pediatria nel Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo dell'Università di Trieste, in cui ha diretto la Clinica pediatrica dell'IRCCS "Burlo Garofolo", è stato anche quel fine umanista, pittore e critico d'arte che, da laico, ha concluso la sua vita curando i bambini dell'Ospedale cattolico "Divina Provvidenza" di Luanda in Angola. Concludo citando Panizon: «Questo vale per tutti gli uomini, ma specialmente per i medici e specialmente per i pediatri: guardare in là, più in là possibile, non pensare solo all'oggi del tuo paziente, pensa anche al suo domani; non pensare solo ai tuoi pazienti, pensa anche a tutti i pazienti; non pensare solo ai presenti, ma pensa anche ai lontani e ai futuri».

Vincenzo Vitale, Pediatra di famiglia, Presidente Fondazione Mediterranea