

Funzionamento esecutivo in pazienti con epilessia tipo assenza naive per terapia farmacologica

Margherita Siciliano^{1,2,3}, Maria Esposito¹, Beatrice Gallai⁴, Michele Sorrentino⁵, Francesca Panico¹, Ludovica Miragliuolo¹, Marco Carotenuto^{1,2}

¹ Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile; Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta;

² Società Italiana di Psicologia Pediatrica (SIPPed);

³ Associazione Anatolia, Curti (CE);

⁴ Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Biomediche, Università di Perugia;

⁵ UniCamillus-Saint Camillus International University of Health Sciences, Roma

Obiettivi. Le crisi di assenza tipiche sono la principale e spesso unica manifestazione di diverse sindromi epilettiche nell'epilessia generalizzata idiopatica (IGE). Tra queste, l'epilessia tipo assenza infantile (CAE) è la sindrome IGE più frequente nei bambini, soprattutto tra i 2 e i 10 anni di vita, più comune nelle bambine (2:1) di 5-6 anni e responsabile del 10% delle epilessie infantili. Nella maggior parte dei pazienti con CAE la sintomatologia viene risolta dalla terapia prima dei 12 anni e meno del 10% svilupperà crisi tonico-cloniche generalizzate (GTCS).

Il presente studio osservazionale caso controllo si propone di esplorare il funzionamento esecutivo in un gruppo di soggetti con CAE in età evolutiva.

Metodi. Il campione è costituito da 125 soggetti (59 maschi e 66 femmine) con CAE. Inoltre, la valutazione intellettuale, adattiva ed esecutiva è stata effettuata a ogni paziente. I dati sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo storico simile per età e per distribuzione tra i sessi (54 maschi e 71 femmine).

Risultati. I due gruppi sono comparabili per età ($p=0,0781$) e genere ($p=0,5252$). Le differenze tra i gruppi per la scala cognitiva, adattiva ed esecutiva sono riportate nella Tabella 1.

Conclusioni. I risultati di questo studio confermano l'elevata incidenza di alterazione nel funzionamento esecutivo nei soggetti con CAE, ma più in generale suggeriscono una presa in carico globale del soggetto affetto, considerato che ancora prima della sintomatologia clinicamente rilevabile sono già presenti tali alterazioni che tendono ad aggravarne la severità.

Introduzione

La prevalenza dell'epilessia nel corso della vita è circa l'1%, con incidenza della distribuzione a forma di U in base all'età, particolarmente nei pazienti pediatrici. I bambini con epilessia (CWE) presentano frequentemente disturbi fisici e/o psichiatrici [1]. La prevalenza di disturbi psichiatrici comorbidi è compresa tra il 23% e il 77% ovvero da tre a sette volte superiore a quella nei bambini senza epilessia [1]. Nella CWE, i

disturbi psichiatrici includono prevalentemente deficit di attenzione e iperattività (ADHD), disabilità intellettiva, disturbi comportamentali/emotivi e autismo suggerendo un disfunzionamento esecutivo come *fil rouge* [2]. In generale, i disturbi psichiatrici tendono ad aumentare la frequenza delle crisi abbassando la soglia convulsiva, sebbene sia noto anche il ruolo concausale dei farmaci antiepilettici (AEDs), in una relazione bidirezionale tra epilessia e disturbi psichiatrici [1]. Le condizioni psichiatriche comorbide influenzano negativamente il rendimento scolastico e l'adattamento sociale, aumentano il rischio di suicidio e diminuiscono globalmente la qualità della vita a lungo termine [1].

Le crisi di assenza tipiche sono la principale e, spesso, unica manifestazione di diverse sindromi epilettiche nell'epilessia generalizzata idiopatica (IGE). Tra queste, l'epilessia tipo assenza infantile (CAE) è la sindrome IGE più frequente nei bambini, soprattutto tra i 2 e i 10 anni di vita, più comune nelle bambine (2:1) di 5-6 anni e responsabile del 10% delle epilessie infantili. Nella maggior parte dei pazienti con CAE la sintomatologia viene risolta dalla terapia prima dei 12 anni e meno del 10% svilupperà crisi tonico-cloniche generalizzate (GTCS) [3]. La manifestazione clinica delle assenze consiste in un arresto comportamentale e cognitivo, manifestato durante la veglia, mentre il modello elettroencefalografico (EEG) include complessi prolungati di scariche di picco generalizzate a 2,5-4 Hz e di onde lente (SWD) [Figura 1].

Inoltre, bisogna considerare l'influenza del sonno sull'epilessia, relazione riconosciuta fin dall'antichità ma, al di là dell'uso del sonno o della privazione del sonno come procedura di attivazione per l'elettroencefalografia (EEG), questa relazione deve ancora essere sfruttata per migliorare la vita dei pazienti [3]. Inoltre, il ruolo del sonno alterato è rilevante anche per lo sviluppo di anomalie comportamentali e sintomi internalizzanti [4], come in numerose altre patologie croniche a esordio in età evolutiva [5,6].

Obiettivi

Il presente studio osservazionale caso controllo si propone di esplorare il funzionamento esecutivo in un gruppo di soggetti con CAE in età evolutiva.

Metodi

Il campione è costituito da 125 soggetti (59 maschi e 66 femmine) con CAE secondo i criteri ILAE [7] selezionati tra quelli afferiti presso l'UO di Neuropsichiatria Infantile dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" negli anni 2018-2023. Inoltre, la valutazione intellettuale ed esecutiva è stata effettuata a ogni paziente del gruppo CAE. I dati sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo storico simile per età e per distribuzione tra i sessi (54 maschi e 71 femmine).

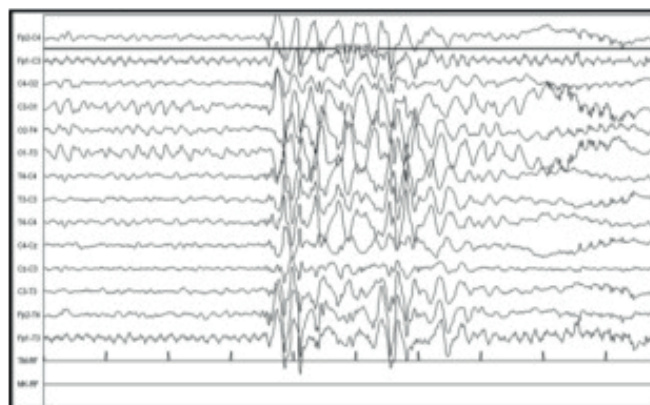


Figura 1. Viene riportato a titolo esemplificativo il quadro EEG tipico e diagnostico della Epilessia Piccolo Male Tipo Assenze (CAE) consistente in bouffées generalizzate di Punta-Onda a circa 3 Hz.

Procedure

Valutazione intellettiva

Per l'assessment cognitivo è stata utilizzata la scala WISC-IV che consente misura differenti dimensioni (elaborazione viva; intelligenza cristallizzata; ragionamento fluido; memoria a breve termine; velocità di elaborazione), con range di punteggio 85-115. Per lo studio è stato considerato solo il QIT (Quoziente Intellettivo Totale).

Valutazione adattiva

La scala Vineland-II/(VABS-II) valuta il comportamento adattivo, misurando i domini di: comunicazione, abilità del vivere quotidiano, socializzazione, abilità motorie. Il range di punteggio normale è 85-115.

Valutazione del funzionamento esecutivo

Il funzionamento esecutivo è stato valutato con la scala BRIEF-2 per identificare le manifestazioni comportamentali legate al disfunzionamento esecutivo nei soggetti tra 5 e 18 anni. Per il suddetto studio è stato considerato solo il Global Executive Composite (GEC) i cui punteggi più alti indicano maggiori difficoltà nelle funzioni esecutive.

Analisi statistica

Essendo stato rispettato l'assunto di normalità tra le due popolazioni (Shapiro-Wilk test $p=0,5460$), le differenze sono state valutate usando il test χ^2 o il test di Fisher per le variabili categoriche e il t-Student's test per le variabili continue. Valori di $p \leq 0,05$ sono stati ritenuti statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il programma GraphPad Prism versione 8.0.2.

Risultati

I due gruppi sono comparabili per età ($p=0,0781$) e genere ($p=0,5252$). Le differenze tra i gruppi per la scala cognitiva, adattiva ed esecutiva sono riportate nella **Tabella 1**.

Tabella 1.

	CAE N=125	Controlli N=125	t(df)	p
QI	77,80 ± 3,797	109 ± 3,04	68,6 ⁽¹²⁴⁾	<0,0001
VABS-II	75,10 ± 3,504	101,1 ± 2,514	70,01 ⁽¹²⁴⁾	<0,0001
BIEF-2-GEC	77,96 ± 3,660	62,38 ± 2,555	40,26 ⁽¹²⁴⁾	<0,0001

La Tabella 1 riporta il confronto delle variabili continue tra i gruppi Epilessia Piccolo Male tipo Assenze (CAE) e Controlli per: quoziente intellettivo (QI), quoziente adattivo (VABS-II), disfunzionamento esecutivo (BRIEF-2-GEC).

Sono indicati i valori della distribuzione secondo t-Student's test e i relativi gradi di libertà (degree of freedom; df). Valori di $p < 0,05$ sono stati ritenuti statisticamente significativi.

Discussione

Dall'analisi dei dati, il presente studio evidenzia un disfunzionamento esecutivo nei soggetti con CAE rispetto ai controlli. Tale risultato è in linea con il calo della performance cognitiva che si osserva come sintomo precoce rispetto alla manifestazione epilettica. Soprattutto si assiste a un calo delle performance scolastiche e a elevata distraibilità. Il presente studio evidenzia, quindi, l'importanza della presa in carico globale e del lavoro di équipe multidisciplinare che valuti aspetti apparentemente non correlati alla sintomatologia epilettica, ma che in una visione globale ne sono parte integrante, similmente ad altre patologie complesse in età evolutiva [8]. Del resto, la alterazione comportamentale identificata nei bambini epilettici è da ritenersi effetto finale proprio del disfunzionamento esecutivo, con difficoltà soprattutto attentive, di pianificazione, di organizzazione e di autoregolazione [9]. In questa

ottica, la gestione dell'epilessia deve superare la semplice valutazione della presenza/assenza delle crisi e non essere limitata solo alla gestione farmacologica. Un supporto riabilitativo mirato al rinforzo delle funzioni esecutive dovrebbe essere imprescindibile in età evolutiva, come anche la psicoterapia per mitigare i disturbi internalizzanti costantemente presenti soprattutto nei soggetti con CAE [10].

In questa prospettiva, i dati della risonanza magnetica funzionale hanno mostrato che le scariche di punte e onde sono il risultato dell'attività epilettica generata all'interno del circuito cortico-talamo-corticale, supportando l'ipotesi di una zona trigger all'interno di un'area specifica del sistema talamo-corticale determinata geneticamente [11].

Conclusioni

I risultati di questo studio confermano l'elevata incidenza di alterazione nel funzionamento esecutivo nei soggetti con CAE, ma più in generale suggeriscono una presa in carico globale del soggetto affetto, considerato che, ancora prima della sintomatologia clinicamente rilevabile, sono già presenti tali alterazioni che tendono ad aggravarne la severità. ■

Bibliografia

- Mula M, Coleman H, Wilson SJ. Neuropsychiatric and Cognitive Comorbidities in Epilepsy. Continuum (Minneapolis). 2022 Apr 1;28(2):457-82.
- Alfstad KÅ, Torgersen H, Van Roy B et al. Psychiatric comorbidity in children and youth with epilepsy: An association with executive dysfunction? Epilepsy Behav. 2016 Mar;56:88-94.
- Dinopoulos A, Tsirouda MA, Bonakis A et al. Sleep architecture and epileptic characteristics of drug naïve patients in childhood absence epilepsy spectrum. A prospective study. Seizure. 2018 Jul;59:99-107.
- Miraglia Del Giudice M, Klain A, Dinardo G et al. Behavioral and Sleep Disorders in Children and Adolescents following COVID-19 Disease: A Case-Control Study. Children (Basel). 2023 Jul 10;10(7):1189.
- Risoleo MC, Siciliano M, Vetri L et al. Psychopathological Risk Assessment in Children with Hyperphenylalaninemia. Children (Basel). 2022 Oct 31;9(11):1679.
- Preccanzano F, Smirni D, Vetri L et al. Childhood Obesity and Maternal Personality Traits: A New Point of View on Obesity Behavioural Aspects. Pediatr Rep. 2021 Sep 1;13(3):538-45.
- Fisher RS, Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 Apr;58(4):522-30.
- Glejjeses MG, Silvestri F, Teresa P et al. Valutazione dello stress nelle madri di bambini con funzionamento intellettivo limite. Quaderni acp. 2022;4:157-9.
- Zanaboni MP, Pasca L, Bergamoni S et al. The effect of executive function on health related quality of life in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsy Behav. 2024 Mar;152:109607.
- Vega C, Guo J, Killory B et al. Symptoms of anxiety and depression in childhood absence epilepsy. Epilepsia. 2011 Aug;52(8):e70-4.
- Preccanzano F, Lombardi F, Ruberto M, et al. Internalizing symptoms in children affected by childhood absence epilepsy: a preliminary study. Acta Medica Mediterranea. 2016;32(6):1749-53.