

# SOMMARIO

---

1. INTRODUZIONE .....	3
<b>1.1 Crisi epilettiche ed epilessia.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.1 Classificazione delle crisi epilettiche e delle epilessie .....</b>	<b>5</b>
Crisi generalizzate e crisi focali .....	6
Classificazione eziologica .....	9
Epilessie di interesse chirurgico .....	10
<b>1.1.2 Epilessia in età pediatrica .....</b>	<b>11</b>
Cenni di epidemiologia .....	11
Sindromi epilettiche .....	13
<b>1.1.3 Opzioni terapeutiche .....</b>	<b>15</b>
1) Terapia farmacologica .....	15
2) Dieta chetogenica (KD) .....	16
3) Approccio chirurgico .....	17
<b>1.2 La chirurgia dell'epilessia .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2.1 Cenni storici .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2.2 Rischi e benefici dell'intervento chirurgico .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2.3 Tecniche chirurgiche .....</b>	<b>24</b>
Chirurgia curativa.....	24
Chirurgia palliativa.....	26
<b>1.2.4 Patologie suscettibili di trattamento chirurgico .....</b>	<b>27</b>
<b>1.2.5 Selezione dei candidati .....</b>	<b>32</b>
<b>1.2.6 Indagini pre-chirurgiche.....</b>	<b>34</b>
Indagini non invasive .....	34
Indagini invasive .....	37
<b>1.2.7 Follow-up e outcome .....</b>	<b>38</b>

2. SCOPO DEL LAVORO .....	41
3. MATERIALI E METODI .....	42
4. ANALISI .....	44
<b>4.1 Caratteristiche demografiche del campione .....</b>	<b>44</b>
<b>4.2 Dati anamnestici rilevanti.....</b>	<b>45</b>
<b>4.3 Indagini pre-chirurgiche .....</b>	<b>51</b>
<b>4.4 Caratteristiche istologiche del campione .....</b>	<b>56</b>
<b>4.5 Valutazione di outcome.....</b>	<b>59</b>
5. RISULTATI.....	63
6. DISCUSSIONE .....	77
<i>Casi Clinici</i> .....	85
7. CONCLUSIONI .....	96
BIBLIOGRAFIA .....	99

# 1. INTRODUZIONE

---

## 1.1 Crisi epilettiche ed epilessia

La crisi epilettica è una manifestazione clinica parossistica conseguente a una scarica anomala ipersincrona di una popolazione di neuroni cerebrali. È una manifestazione improvvisa e transitoria, i cui sintomi dipendono dall'area cerebrale interessata dalla scarica; la crisi, quindi, può essere caratterizzata da un'ampia varietà di fenomeni motori, psichici e sensoriali, con o senza compromissione della coscienza e della capacità di interazione con l'ambiente, e la sua semeiologia rifletterà la funzione (o la disfunzione) delle popolazioni neuronali coinvolte e delle vie di diffusione della scarica, in base all'organizzazione temporo-spaziale del fenomeno critico. Dal momento che le nostre aree corticali sono organizzate in circuiti funzionali, sia all'interno di una stessa struttura (circuiti ippocampali o neocorticali) sia tra strutture differenti (networks cortico-talamici e gangli della base) (Moshè, et al. 2015), è verosimile che anche le aree corticali responsabili delle crisi possano creare dei "circuiti" (networks), comprendenti anche le strutture sottocorticali, costituendo una sorta di via preferenziale di passaggio della scarica che andrà ad interessare in modo poco diversificato sempre le stesse strutture. Il meccanismo fisiopatologico alla base delle crisi epilettiche, quindi, è sempre lo stesso, ma la sintomatologia varia a seconda della sede anatomica coinvolta.

Con il termine di epilessia si definisce, invece, una patologia neurologica cronica caratterizzata dalla persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche (Fisher, et al. 2005) e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di questa condizione. Le crisi si ripetono nel tempo in modo spontaneo e non sempre prevedibile, con frequenza e durata variabili (Gobbi, et al. 2014). Classicamente la diagnosi di epilessia è definita dall'occorrenza di due o più crisi epilettiche non provocate, ad almeno 24 ore di distanza l'una dall'altra. Nel 2014, una Task Force di

esperti aveva raccomandato una modifica di questa definizione concettuale in quelle circostanze clinico-pratiche particolari che non soddisfano i criteri di due crisi epilettiche non provocate (Fisher, et al. 2014). La definizione è perciò stata ampliata come segue e recentemente confermata (Fisher, et al. 2016):

1. almeno due crisi non provocate (o riflesse), cioè crisi non sostenute da un'evidente e immediata causa precedente o da un evento cerebrale acuto, occorse separatamente in un tempo superiore a 24 ore;
2. una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni;
3. diagnosi di sindrome epilettica, cioè un'epilessia caratterizzata da sintomi e segni (clinici ed elettroencefalografici) tali da costituire una particolare condizione clinica.

In merito al punto 2, va specificato che il livello di rischio di recidiva del 60% si verifica in pazienti che abbiano manifestato una prima crisi dopo almeno un mese da un ictus o dalla risoluzione di un quadro infettivo cerebrale, o dopo una singola crisi correlata ad eziologia sintomatica strutturale o remota e al reperto di anomalie epilettiformi all'elettroencefalogramma (EEG), oppure in altri casi quali alcuni tipi di lesioni da trauma cerebrale, diagnosi di una specifica sindrome epilettica o in alcune circostanze associate a presenza di altri fattori di rischio. Vengono considerati affetti da epilessia anche i pazienti con crisi riflesse ricorrenti, per esempio crisi fotosensibili. Sempre in accordo con questa definizione, l'epilessia è considerata risolta se una persona è rimasta libera da crisi per almeno 10 anni, in assenza di terapia antiepilettica negli ultimi 5 anni, o nei soggetti che hanno avuto una sindrome epilettica età-dipendente, ma che abbiano superato il limite di età applicabile.

Dal punto di vista neurobiologico, decenni di studi sperimentali hanno permesso di individuare nella rottura del normale equilibrio tra eccitazione e inibizione (E/I) il meccanismo cardine per la genesi delle crisi in un cervello altrimenti sano (Scharfman 2007). È chiaro che se questo discorso può essere valido per un tessuto sano esposto,

ad esempio, a fattori tossici o insulti acuti (si pensi ad un trauma o a convulsioni febbrili ripetute), non può essere altrettanto lineare per l'epilessia propriamente detta, che sottende una modificazione profonda del normale assetto neuronale sia dal punto di vista strutturale che funzionale. L'alterazione dell'equilibrio E/I, infatti, può avvenire a diversi livelli della funzione cerebrale, a livello genico e di segnale subcellulare ma anche a livello di circuiti neuronali diffusi. Patologie genetiche che condizionano la comparsa di epilessia possono consistere in alterazioni sia a livello dei networks (connettività sinaptica anomala nelle displasie corticali), sia a livello recettoriale (alterazioni delle subunità dei recettori del GABA nella sindrome di Angelman), sia a livello del funzionamento dei canali ionici (mutazioni dei canali del potassio nelle crisi neonatali familiari benigne) (Stafstrom e Carmant 2015). Tali alterazioni sono responsabili della ricorrenza degli attacchi. Non sorprende, quindi, che i meccanismi molecolari alla base dell'epilessia siano tuttora oggetto di studio e che l'evoluzione della ricerca in ambito genetico apra continuamente nuove prospettive per una migliore comprensione (Staley 2015).

### **1.1.1 Classificazione delle crisi epilettiche e delle epilessie**

La classificazione delle epilessie è, ancora oggi, un processo in continua evoluzione il cui scopo ultimo è quello di stabilire una classificazione utile dal punto di vista clinico basata su evidenze scientifiche. La prima classificazione della International League Against Epilepsy (ILAE) è stata pubblicata nel 1960 e aggiornata ufficialmente nel 1981 per quanto riguarda le crisi epilettiche (ILAE 1981) e nel 1989 per quanto riguarda le epilessie e le sindromi epilettiche (ILAE 1989). Nel tempo, le informazioni derivanti dai continui progressi in ambito scientifico, in particolare genetico e di biologia molecolare ma anche tecnologico, per esempio nel campo delle neuroimmagini, hanno reso necessaria la revisione e l'aggiornamento delle classificazioni originali. In merito, fin dal 1997, sono stati fatti diversi sforzi per migliorare e uniformare a livello internazionale la classificazione, come si legge nei reports dell'ILAE del 2001, 2006 e 2010. È proprio nel 2010 che viene pubblicata, da parte degli epilettologi della Task Force dell'ILAE, la prima classificazione che

apporta reali cambiamenti alle precedenti versioni (Berg, et al. 2010), con revisione della terminologia e dell’approccio alle crisi e maggior attenzione agli aspetti eziologici.

*Crisi generalizzate e crisi focali*

In merito al tipo di crisi, come noto, si distinguono crisi generalizzate e crisi parziali (o focali). Le crisi generalizzate si caratterizzano per l’immediato, esteso coinvolgimento corticale e subcorticale di entrambi gli emisferi, ma non necessariamente dell’intera corteccia; possono essere di tipo tonico-clonico, tonico, clonico, atonico, mioclonico o a tipo assenza, come riportato in **Tabella 1**. Le crisi focali, invece, originano in una precisa zona, più o meno vasta, di un solo emisfero; per ogni tipo di crisi focale la zona (corticale o sottocorticale) che si attiva è la medesima in differenti episodi ictali ed è chiamata zona epilettogena (ZE). A partire da

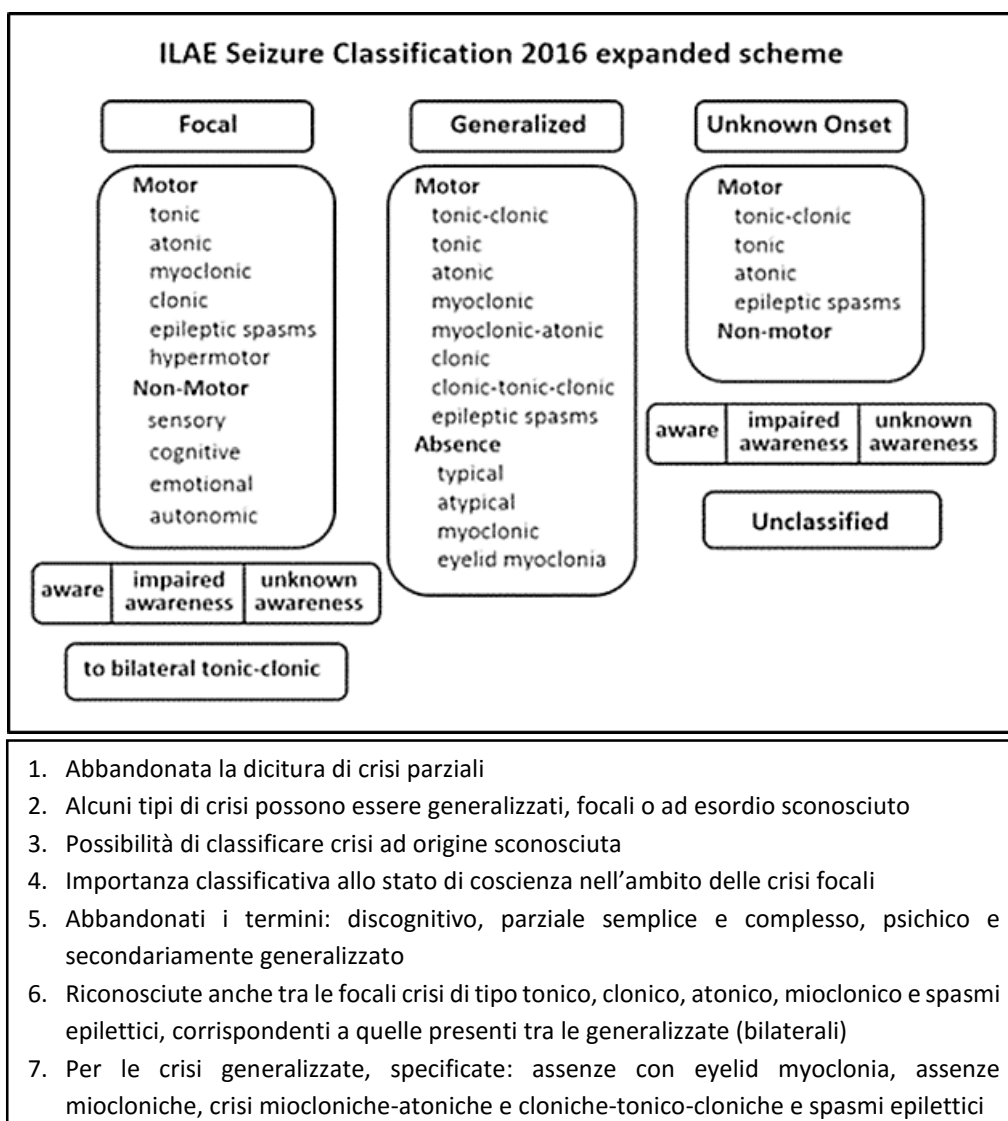
<p><b>Tabella 1 – Classificazione crisi</b> (tradotta da Berg et al. 2010)</p> <p><b>Crisi generalizzate</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tonico – cloniche</li> <li>▪ Assenze <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipiche</li> <li>• Atipiche</li> <li>• Assenze peculiari <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Assenze miocloniche</li> <li>○ Mioclonie palpebrali</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Miocloniche <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miocloniche</li> <li>• Mioclonico-atoniche</li> <li>• Mioclonico-toniche</li> </ul> </li> <li>▪ Cloniche</li> <li>▪ Toniche</li> <li>▪ Atoniche</li> </ul> <p><b>Crisi focali</b></p> <p><b>Sconosciute</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spasmi epilettici</li> </ul>
---

questa zona di origine, la scarica può poi diffondere, seguendo pattern di propagazione preferenziale, fino a coinvolgere altre regioni dello stesso emisfero o dell’emisfero controlaterale. Tra le crisi parziali, si distinguevano crisi parziali semplici, cioè senza alterazione della coscienza, e crisi parziali complesse, nelle quali la coscienza è compromessa o persa. Tale distinzione è stata messa in discussione a partire dalla classificazione del 2010, che ha tuttavia chiaramente riconosciuto una primaria importanza alla valutazione dello stato di coscienza (e di eventuali altre alterazioni cognitive) e alla valutazione della localizzazione e progressione della crisi sia per un accurato inquadramento del paziente sia ai fini della diagnosi differenziale con eventi non epilettici e della possibilità di fornire indicazioni chirurgiche.

Recentemente la ILAE ha proposto un'ulteriore revisione della classificazione del tipo di crisi (Fisher, et al. 2016), mirata alla rivalutazione operativa e pratica della terminologia e del sistema correnti, con l'obiettivo di:

- dare la possibilità di classificare alcune crisi sia tra le focali che le generalizzate,
- permettere una classificazione della crisi anche quando l'inizio non è chiaro,
- includere alcuni tipi di crisi altrimenti perse,
- rivedere e chiarificare la nomenclatura.

Di seguito viene riportata la proposta con traduzione delle modifiche (**Figura 1**):



**Figura 1** – Schema della nuova classificazione delle crisi ILAE 2016 (da Fisher et al. 2016)

<u>Old Term for Seizure</u>	<u>New Term for Seizure [choice] (optional common descriptor)</u>
The most important are in bold	
<b>absence</b> .....	<b>generalized absence</b>
absence, atypical .....	generalized absence, atypical
absence, typical .....	generalized absence, typical
akinetic .....	generalized/focal/onset unknown atonic
astatic .....	generalized/focal/onset unknown atonic
<b>atonic</b> .....	<b>generalized/focal/onset unknown atonic</b>
aura .....	focal aware
clonic .....	generalized /focal/onset unknown clonic
<b>complex partial</b> .....	<b>focal with impaired awareness</b>
convulsion .....	[focal/generalized/onset unknown] motor [tonic-clonic, tonic, clonic], focal to bilateral tonic-clonic, tonic-clonic unknown onset
dacrystic .....	focal [aware or impaired awareness] emotional (dacrystic)
dialeptic .....	focal impaired awareness
drop attack.....	generalized/focal/onset unknown atonic
fencer's posture .....	focal [aware or impaired awareness] motor (tonic)
figure-of-4 .....	focal [aware or impaired awareness] motor (tonic)
freeze .....	focal [aware or impaired awareness] arrest
frontal lobe* .....	focal
gelastic .....	focal [aware or impaired awareness] emotional (gelastic)
<b>grand mal</b> .....	<b>generalized tonic-clonic, focal to bilateral tonic-clonic, tonic-clonic unknown onset</b>
gustatory .....	focal [aware or impaired awareness] autonomic (gustatory)
<b>infantile spasms</b> .....	<b>generalized/focal/onset unknown epileptic spasms</b>
<b>Jacksonian</b> .....	<b>focal aware motor (Jacksonian)</b>
limbic .....	focal impaired awareness
major motor .....	generalized tonic-clonic, focal to bilateral tonic-clonic
minor motor .....	focal motor, generalized myoclonic
<b>myoclonic</b> .....	<b>generalized myoclonic</b>
neocortical* .....	focal aware
occipital lobe* .....	focal
parietal lobe* .....	focal
partial .....	focal
<b>petit mal</b> .....	<b>generalized absence</b>
<b>psychomotor</b> .....	<b>focal with impaired awareness</b>
Rolandic .....	focal aware motor
salaam .....	generalized/focal/onset unknown epileptic spasms
secondarily generalized tonic-clonic ..	focal to bilateral tonic-clonic
<b>simple partial</b> .....	<b>focal aware</b>
supplementary motor .....	focal motor tonic
Sylvian .....	focal motor
<b>temporal lobe*</b> .....	<b>focal aware / with impaired awareness</b>
<b>tonic</b> .....	<b>generalized/focal/onset unknown tonic</b>
<b>tonic-clonic</b> .....	<b>generalized tonic-clonic, focal to bilateral tonic-clonic, tonic-clonic of unknown onset</b>
uncinate .....	focal [aware or with impaired awareness] sensory (olfactory)
* Anatomical classification may still be useful for some purposes, for example in evaluation for epilepsy surgery.	

Figura 2 – Panoramica su vecchi e nuovi termini (da Fisher et al. 2016)



Classificazione eziologica

Nella classificazione della ILAE del 2010, sono state proposte tre categorie principali per dare ordine alla patologia anche dal punto di vista eziologico (Berg, et al. 2010):

- epilessie da causa genetica (precedentemente definite idiopatiche), cioè quelle condizioni in cui sia comprovato o presunto un difetto genetico e in cui le crisi epilettiche siano il sintomo cardine (per esempio, SCN1A e sindrome di Dravet)
- epilessie strutturali/metaboliche (le cosiddette sintomatiche); le strutturali possono essere acquisite (stroke, traumi, infezioni, tumori) o geneticamente determinate. In questo caso il difetto genetico non è causa diretta dell’epilessia ma vi è un’alterazione interposta anatomica che viene ad essere la causa dell’epilessia (per esempio i tubercoli nella Sclerosi Tuberosa o le malformazioni della corteccia)
- epilessie da causa sconosciuta (prima “criptogenetiche”), verosimilmente legate a un’anomalia genetica o un’altra alterazione tuttavia ancora misconosciute.

Table 1. Comparison of major changes between the 1989 and 1981 Classification and Terminology and the newly proposed Terminology and Concepts (Commission 1981, 1989; Berg et al., 2010)	
Old terminology and concepts	Recommended new terminology and concepts
<p>Idiopathic: there is no underlying cause other than a possible hereditary predisposition</p> <p>Symptomatic: the epilepsy is the consequence of a known or suspected disorder of the central nervous system</p> <p>Cryptogenic: this refers to a disorder whose cause is hidden or occult. Cryptogenic epilepsies are presumed to be symptomatic</p>	<p><b>Etiology</b></p> <p>Genetic: the epilepsy is, as best as understood, the direct result of a known or presumed genetic defect(s) in which seizures are the core symptom of the disorder. This attribution must be supported by specific forms of evidence</p> <p>Structural/metabolic: there is a distinct other structural or metabolic condition or disease that has been demonstrated to be associated with a substantially increased risk of developing epilepsy. These disorders may be of acquired or genetic origin. When of genetic origin, there is a separate disorder interposed between the gene defect and the epilepsy</p> <p>Unknown: the nature of the underlying cause is unknown; it may have a fundamental genetic basis (e.g., a previously unrecognized channelopathy) or it may be the consequence of an unrecognized structural or metabolic disorder not yet identified</p>

**Figura 3** – Estratto sull’eziologia dell’epilessia dal confronto dei principali cambiamenti tra classificazioni e terminologie del 1981 1989 e le nuove terminologie e concetti proposti (da Berg et al. 2011)

La classificazione è stata variamente discussa negli anni successivi (Shorvon 2011) (Panayiotopoulos 2012) (Korff e Scheffer 2013) (Berg e Millichap 2013). Nel 2014, Scheffer et al. (Scheffer, et al. 2014), hanno proposto di estendere a sei il numero di “categorie eziologiche”, per includere le cause immuni (conseguenti ad una infiammazione immuno-mediata del sistema nervoso centrale, quali per esempio

l'encefalite da anticorpi per i recettori NMDA oppure l'encefalite da anticorpi per i canali voltaggio-dipendenti del potassio) e infettive (conseguenti ad infezioni quali TBC, HIV, malaria cerebrale, neurocisticercosi, panencefalite subacuta sclerosante, toxoplasmosi cerebrale) e separare le cause strutturali da quelle metaboliche. Tra le cause genetiche si annoverano, per esempio, le canalopatie e tra quelle metaboliche il deficit di piridossina. Si considera che la presentazione clinica di un paziente possa essere determinata da più fattori eziologici: per esempio, la sindrome da deficit di trasportatore di glucosio GLUT-1 viene considerata ad eziologia genetico-metabolica. Esempi di epilessie ad eziologia strutturale sono, oltre alla Sclerosi Tuberosa e alle malformazioni corticali, le epilessie temporali mesiali con sclerosi ippocampale e le crisi gelastiche associate ad amartoma ipotalamico.

La classificazione più recente (Fisher, et al. 2016), come è già stato accennato, nasce dall'esigenza di chiarimenti clinico-pratici e non fornisce ulteriori elementi di definizione eziologica.

### *Epilessie di interesse chirurgico*

Un semplice sguardo a queste note classificative permette già di ipotizzare a quali categorie appartengano le epilessie passibili di trattamento chirurgico. È chiaro infatti che epilessie in cui è difficile localizzare una precisa zona di origine non siano tendenzialmente delle buone candidate all'intervento, motivo per cui sono da escludere epilessie con crisi generalizzate in favore di quelle con crisi focali, in cui l'identificazione della zona epilettogena (ZE) e la successiva rimozione della stessa possono rendere il paziente libero da crisi. Da questo deriva che le epilessie strutturali, cioè quelle in cui è possibile individuare una precisa alterazione anatomica correlata alla genesi delle crisi, potrebbero essere, almeno ad un primo grossolano livello, le più adatte. Nella valutazione del tipo di crisi, in generale e in ottica chirurgica in particolare, è soprattutto il primo segno della crisi stessa ad essere di fondamentale importanza, perché indica la sede di origine della scarica e permette di ipotizzare la possibile sequenza di segni che seguiranno: nel corso dello svolgimento della crisi, infatti, ogni nuovo segno esprime il coinvolgimento di una nuova struttura, a sua volta

substrato di una o più funzioni sensitive, sensoriali, motorie o integrative (Beaumanoir e al. 2004). La semeiologia di una crisi focale, quindi, fornisce informazioni fondamentali sull'area encefalica coinvolta nella scarica:

- alcune caratteristiche permettono di identificare l'emisfero coinvolto. Per esempio, una precoce deviazione forzata del capo da un lato suggerisce la lateralizzazione all'emisfero controlaterale; l'eloquio conservato durante la crisi indica il coinvolgimento dell'emisfero non dominante, viceversa, l'afasia critica e la disfasia post-critica lateralizzano all'emisfero dominante; lo strofinamento del naso al termine della crisi lateralizza all'emisfero ipsilaterale alla mano utilizzata; e così via

- altre caratteristiche permettono di identificare l'area cerebrale interessata. Gli automatismi oro-alimentari (masticare, deglutire, gonfiare le guance), per esempio, indicano generalmente un coinvolgimento temporale mesiale insieme a sensazioni viscerosensitive (sensazione epigastrica ascendente) e manifestazioni vegetative (pallore/rossore, tachicardia) accompagnate da una componente affettiva (paura/ansia); manifestazioni ipermotorie (*pedalage*, movimenti pelvici, dondolio) fanno pensare ad un interessamento del lobo frontale; una marcata scialorrea alla partecipazione dell'opercolo; una vertigine soggettiva ad una scarica in intraprietale-precuneo e una vertigine oggettiva ad un coinvolgimento dei giri lunghi dell'insula e del planum temporale.

Queste considerazioni sono di primaria importanza per una corretta raccolta anamnestica soprattutto in un'ottica pre-chirurgica.

### **1.1.2 Epilessia in età pediatrica**

#### *Cenni di epidemiologia*

L'epilessia è una delle patologie neurologiche più diffuse, con circa 65 milioni di persone affette nel mondo (Thurman, et al. 2011) e un'incidenza annua approssimativa di circa 50 nuovi casi per 100.000 (Stafstrom e Carmant 2015). L'incidenza dell'epilessia segue una ripartizione bimodale in base all'età, con un aumento di incidenza nei bambini e negli anziani (Behr, et al. 2016), mentre non si riscontrano differenze di genere significative. Circa il 75% delle epilessie insorgono durante

l'infanzia, verosimilmente per la maggior suscettibilità alle crisi di un cervello in via di sviluppo (Berkovic 2015): si stima che, nel mondo, circa 10,5 milioni di bambini con meno di 15 anni abbiano un'epilessia attiva, costituendo circa il 25% della popolazione globale di affetti. Circa il 40% delle persone che annualmente sviluppano epilessia hanno meno di 15 anni. L'incidenza dell'epilessia nell'infanzia è stimata intorno a 41-124 casi/100.000 anno, con maggior incidenza nel primo anno di vita (150/100.000) e graduale decremento in età adolescenziale (45-50/100.000) (Guerrini 2006). La prevalenza di soggetti con epilessia attiva nei Paesi industrializzati è del 5-8 per 1000; raggiunge invece il 10 per 1000 nei Paesi in via di sviluppo e tale differenza è verosimilmente da imputare al peso rivestito da alcuni fattori di rischio, quali per esempio le infezioni e la carenza di cure pre-perinatali (Newton e Garcia 2012); chiaramente in questi Paesi anche l'incidenza è maggiore (82 per 100.000) (Ngugi, et al. 2011). In generale, è probabile che la reale frequenza dell'epilessia sia sottostimata perché tutt'oggi si risente dello stigma che ha sempre accompagnato la patologia, ma si stima che circa l'1% della popolazione soffra di epilessia. Circa 1/3 dei pazienti ha un'epilessia refrattaria, cioè crisi che non rispondono ai trattamenti correnti. Secondo la Written Declaration on Epilepsy approvata dal Parlamento Europeo nel 2011 (Baulac, De Boer, et al. 2012), in Europa, circa 6 milioni di persone soffrono di un'epilessia in fase attiva (secondo l'Eurostat.Eu la popolazione totale europea ammonta a 729 milioni; 137 milioni < 15 anni, 129 milioni > 65 anni); ogni anno ci sarebbero circa 400.000 nuovi casi, di cui 100.000 bambini e adolescenti e 130.000 persone sopra i 65 anni. Circa il 50% dei soggetti affetti riferisce di percepire lo stigma sociale, il pregiudizio e la discriminazione da sempre legati a questa malattia ed è elevato il tasso di difficoltà scolastiche e disoccupazione; i pazienti con epilessia hanno inoltre un rischio di comorbidità quattro volte superiore alla popolazione generale, cosa che condiziona non poco la qualità della vita, e hanno un'aspettativa di vita da 2 a 10 anni inferiore alla media, con un tasso di mortalità 2-3 volte maggiore (Baulac, De Boer, et al. 2015). In merito alla tipologia di crisi, la prevalenza di crisi focali varia dal 35 al 50%, mentre la proporzione di crisi generalizzate varia dal 17 al 60% e quella delle crisi non classificate dal 2-8% (Behr, et al. 2016).

### Sindromi epilettiche

L'epilessia del bambino non può essere considerata alla stregua dell'epilessia dell'adulto, ma ha delle caratteristiche specifiche. Una panoramica sulle sindromi epilettiche e le epilessie in età pediatria è stata fornita nel 2006 dalla Task Force on Classification and Terminology (Engel 2006), riportato da Berg et al. nel 2010 e recentemente rivisto in un lavoro di Gobbi et al. (Gobbi, et al. 2014) (**Figura 4**).

Sindromi epilettiche (mod. da Berg et al, 2010).	
<p><b>Esordio in epoca neonatale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisi familiari neonatali benigne (BFNS)</li> <li>• Encefalopatia mioclonica precoce (EME)</li> <li>• Encefalopatia epilettica a esordio infantile precoce (Sindrome di Ohtahara)</li> </ul> <p><b>Esordio in età infantile</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisi familiari neonatali-infantili benigne (BFNIS)</li> <li>• Crisi familiari infantili benigne (BFIS)</li> <li>• Epilessia generalizzata con convulsioni febbrili plus (GEFS+)</li> <li>• Epilessia mioclonica benigna dell'infanzia (BMEI)</li> <li>• Spasmi infantili (Sindrome di West)</li> <li>• Epilessia con crisi focali migranti</li> <li>• Epilessia mioclonica severa dell'infanzia (SMEI o sindrome di Dravet)</li> <li>• Epilessia con crisi mioclono-astatiche (EMAS o sindrome di Doose)</li> <li>• Epilessie miocloniche progressive (PME)</li> <li>• Convulsioni febbrili plus (FS+)</li> </ul> <p><b>Esordio in età scolare</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epilessia assenze del bambino (CAE)</li> <li>• Epilessia con assenze miocloniche (EMA)</li> <li>• Epilessia assenze con mioclonie palpebrali (sindrome di Jeavons)</li> <li>• Epilessia benigna con punte centro-temporali (BECTS o Epilessia rolandica)</li> <li>• Epilessia con parossismi occipitali ad esordio precoce (sindrome di Panayiotopoulos)</li> <li>• Epilessia con parossismi occipitali ad esordio tardivo (forma di Gastaut)</li> <li>• Epilessia autosomica-dominante notturna del lobo frontale (ADNFLE)</li> <li>• Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS)</li> <li>• Sindrome di Landau-Kleffner (LKS)</li> <li>• Epilessia con punte-onde continue nel sonno o stato epilettico elettrico in sonno (CSWS, ESES)</li> </ul>	<p><b>Esordio in adolescenza – età adulta</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate al risveglio</li> <li>• Epilessia mioclonica giovanile (JME o sindrome di Janz)</li> <li>• Epilessia assenze giovanile (JAE)</li> <li>• Epilessia autosomica dominante con caratteristiche uditive (ADEAF)</li> <li>• Altre epilessie familiari del lobo temporale</li> </ul> <p><b>Indipendenti dall'età</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epilessia familiare focale a foci variabili</li> <li>• Epilessie riflesse</li> </ul> <p><b>Da lesioni specifiche o altre cause</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale</li> <li>• Sindrome di Rasmussen</li> <li>• Crisi gelastiche con amartoma ipotalamico</li> <li>• Sindrome emiconvulsione-emiplegia-epilessia</li> </ul> <p><b>Strutturali/metaboliche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malformazioni dello sviluppo corticale (emimegalencefalia, eterotopie, etc.)</li> <li>• Sindromi neuro cutanee (sclerosi tuberosa, Sturge-Weber, etc.)</li> <li>• Tumori</li> <li>• Infezioni</li> <li>• Traumi</li> <li>• Angiomi</li> <li>• Insulti perinatali</li> <li>• Stroke</li> </ul> <p><b>Epilessie da causa sconosciuta</b></p> <p><b>Condizioni con crisi epilettiche tradizionalmente non diagnosticate come forme di epilessia per se</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisi neonatali benigne (BNS)</li> <li>• Convulsioni febbrili(FS)</li> </ul>

**Figura 4** – Sindromi elettrocliniche e altre epilessie (da Gobbi et al. 2014)

Tra le patologie neurologiche, l'epilessia è la prima causa di morbilità nei bambini. Nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale, le crisi epilettiche del neonato pretermine e del nato a termine sono uno dei problemi neurologici più frequenti anche se non è ancora del tutto chiaro se le crisi precoci siano la causa delle sequele neurologiche a lungo termine. L'encefalopatia ipossico-ischemica è la causa più frequente di crisi nei nati a termine, seguita dall'ischemia focale (stroke), dalle malformazioni cerebrali e dai disordini metabolici, che rendono ragione di circa l'80-85% delle crisi neonatali.

Nei neonati pretermine le cause principali di epilessia sono l'emorragia intraventricolare e le infezioni (Vasudevan e Levene 2013). Un recente studio prospettico, condotto dal gruppo americano per le crisi neonatali su una coorte prospettica di 426 neonati monitorati in continuo con video-EEG, conferma questi dati e raccomanda un'accurata determinazione della frequenza critica e dell'eziologia dell'epilessia nei neonati. Le valutazioni cliniche e di video-EEG, infatti, evidenziano che un maggior carico critico correla con un aumentato di mortalità e morbilità; nello studio, alla dimissione dalla Patologia Neonatale, il 49% dei soggetti sopravvissuti presenta un esame neurologico patologico (Glass, et al. 2016). Si stima che circa 30% di tutte le epilessie siano ad eziologia genetica (Gobbi, et al. 2014). Infatti, tra le epilessie di più frequente riscontro nei neonati e in età infantile, circa il 27% sono rappresentate da epilessie associate a specifiche sindromi genetiche, il 45% dalla sindrome di West e il 14% da epilessie focali sintomatiche. Nella prima infanzia sembrano prevalere, invece, le epilessie focali sintomatiche (22.7%), le epilessie criptogenetiche (21.2%) e l'epilessia mioclono-astatica (13.6%). In età scolare, 6-10 anni, si riscontrano soprattutto epilessie focali benigne (27.8%), epilessie criptogenetiche (18.5%) e assenze (18.5%). In adolescenza, invece, sembrano essere più frequenti le epilessie focali criptogenetiche (27.6%) e le epilessie benigne (18.4%) (Durà Travè, Yoldi Petri e Gallinas Victoriano 2007).

La prognosi dell'epilessia può essere molto varia, in considerazione delle molteplici sindromi ed eziologie e delle differenti manifestazioni cliniche. I bambini affetti da epilessia possono essere indicativamente suddivisi in quattro gruppi principali sulla base dell'eziologia e della prognosi (Guerrini 2006): al primo gruppo appartengono i pazienti con epilessie focali benigne (20-30%) che possono risolversi in modo spontaneo, cioè senza necessità di terapia, in pochi anni; del secondo, invece, fanno parte i pazienti con epilessie che rispondono bene al trattamento con antiepilettici (assenze) ottenendo una completa remissione in pochi anni; il terzo gruppo è il gruppo delle epilessie farmaco-dipendenti, in cui si ha buon controllo delle crisi con la terapia ma non si raggiunge la remissione (epilessia mioclonica giovanile). Infine, al quarto

gruppo appartengono bambini con epilessie refrattarie (13-17%), comprese le encefalopatie epilettiche (s. di West, s. di Dravet, Lennox-Gastaut) e un gruppo di pazienti con epilessia focale sintomatica; la prognosi è negativa, con refrattarietà al trattamento farmacologico sia in mono che in politerapia.

### **1.1.3 Opzioni terapeutiche**

#### *1) Terapia farmacologica*

Il primo approccio alla cura dell'epilessia è sempre farmacologico. La maggior parte dei bambini con epilessia di nuova insorgenza, circa il 75%, in particolare quelli con un'epilessia idiopatica generalizzata, possono raggiungere la libertà dalle crisi con adeguato trattamento farmacologico (ADEs). I farmaci utilizzati nelle epilessie pediatriche sono soprattutto farmaci di prima generazione (acido valproico per le generalizzate e carbamazepina per le focali, etosuccimide per le assenze, clobazam, clonazepam, fenobarbital, fenitoina) e farmaci di seconda generazione, tra i quali felbamato, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, zonisamide, vigabatrin. Esistono anche nuovi farmaci di terza generazione: rufinamide, lacosamide, stiripentolo, eslicarbazepina acetato, perampanel, retigabine. L'uso della maggior parte dei farmaci di seconda e terza generazione è validato solo in pazienti adulti e mai come prima scelta; in età pediatrica l'utilizzo di queste molecole è tuttora poco definito ed esclusivamente off-label, consentito, sulla base di evidenze di potenziale efficacia e di sicurezza tuttavia ancora poco chiare, nei bambini sopra i 12 anni (Rosati, De Masi e Guerrini 2015). Un trattamento farmacologico adeguato è quello che mira ad ottenere il completo controllo delle crisi con la dose di AEDs più bassa possibile. La risposta precoce al trattamento, cioè una riduzione delle crisi del 75-100% entro i primi 3 mesi di terapia, è un buon predittore della remissione a lungo termine indipendentemente dalla causa (Sillanpää 2000). Circa il 75% dei pazienti raggiunge la remissione. Nel 25% dei casi, con un rischio variabile a seconda delle differenti sindromi, le crisi riprendono quando si tenta di sospendere il farmaco dopo 3 anni di remissione. Una delle difficoltà maggiori è il bilancio tra efficacia e tollerabilità, sia nelle mono che nelle politerapie. La valutazione degli eventi avversi

nei bambini, più vulnerabili agli effetti tossici e più esposti al rischio di reazioni idiosincrasiche, è pertanto una delle sfide principali, in particolare nei soggetti con disabilità intellettiva (Perucca e Gilliam 2012). Gli effetti collaterali da tenere presente sono sia quelli di tipo fisico e metabolico (aumento/diminuzione di peso, epatotossicità, alterazioni della funzionalità tiroidea, etc.) sia comportamentale, come iperattività, insonnia e irritabilità, frequenti, per esempio, in corso di terapia con benzodiazepine, o la sintomatologia depressiva associata all'assunzione di levetiracetam. Di impatto non trascurabile nei bambini sono anche i potenziali effetti sulle abilità cognitive, soprattutto per i trattamenti a lungo termine, che si aggiungono agli effetti deleteri dell'epilessia in sé (Holmes 2009): si stima che circa il 25% dei deficit cognitivi nei bambini con epilessia possa essere legato anche ad effetti avversi degli AEDs. Nonostante i trattamenti antiepilettici disponibili al giorno d'oggi, il 30% delle epilessie rimane farmacoresistente (Vezyroglou e Cross 2016).

## 2) *Dieta chetogenica (KD)*

Un'opzione terapeutica per i bambini con epilessia refrattaria è la dieta chetogenica, un trattamento non farmacologico basato sull'impostazione di un regime alimentare che favorisce l'apporto di grassi rispetto all'apporto di carboidrati e proteine (3:1 o 4:1), con supplemento di vitamine e minerali e stretto monitoraggio di glicemia e chetonemia. La KD mima uno stato di digiuno prolungato favorendo l'utilizzo dei corpi chetonici per il metabolismo cerebrale. È indicata come prima scelta nella sindrome da deficit di trasportatore del glucosio GLUT-1, ma nel corso degli anni si sono moltiplicati gli studi per valutarne l'efficacia anche in altre forme di epilessia (Veggiotti, et al. 2011) e per una miglior comprensione dei meccanismi d'azione (Vezyroglou e Cross 2016). Nel 2008 sono state stilate da un pool di esperti le linee guida per una corretta gestione dei bambini trattati con KD (Kossoff, et al. 2009). Negli ultimi anni, inoltre, hanno acquisito sempre maggior interesse trattamenti dietetici simili ma meno restrittivi, quali la dieta di Atkins modificata (MAD), e l'uso di questi trattamenti si è esteso anche a pazienti adulti, pur in assenza di sufficienti evidenze a supporto. Nei pazienti con epilessia farmacoresistente o in altri soggetti in cui non è



possibile proporre la chirurgia, la KD rappresenta una valida opzione, meritevole di ricerche sempre più accurate (Martin, et al. 2016).

### 3) Approccio chirurgico

La terapia chirurgica dell'epilessia ha come obiettivo primario il trattamento di epilessie focali farmaco-resistenti, con lo scopo di ottenere il massimo sollievo dalle crisi, minimizzando gli effetti collaterali del trattamento farmacologico protratto e del ripetersi delle crisi che, come è noto, hanno effetti negativi sulle funzioni cognitive e sullo sviluppo comportamentale, soprattutto in età pediatrica. Questo tipo di approccio richiede un approfondito studio pre-chirurgico per la definizione della regione corticale da cui origina e si diffonde la scarica (zona epilettogena, ZE), che sarà poi l'oggetto dell'atto chirurgico (Guerrini, Scerrati, et al., Overview of presurgical assessment and surgical treatment of epilepsy from the Italian League Against Epilepsy 2013). È ormai consolidato che, qualora sia presente una lesione strutturale ben definita con una chiara relazione con le crisi, l'approccio chirurgico debba essere considerato anche nei casi in cui non sia ancora accertata una chiara farmaco-resistenza, proprio per ridurre l'impatto negativo dell'epilessia stessa sulle aree corticali direttamente coinvolte nella ZE e sull'intero cervello, nelle fasi critiche e intercritiche, e per ottenere il miglior outcome in termini di controllo delle crisi e qualità della vita rispetto al trattamento farmacologico. Il candidato ideale alla chirurgia dell'epilessia presenta un'epilessia focale, di recente insorgenza, che origina da un'area del cervello ben definita, localizzata al di fuori delle zone eloquenti. Qualora l'analisi pre-chirurgica non desse indicazione ad una chirurgia curativa, può essere preso in considerazione un intervento di tipo palliativo, cioè teso alla riduzione dell'intensità e della frequenza delle crisi più che alla loro soppressione, limitando la propagazione della scarica elettrica o modulando l'eccitabilità neuronale. Il fine ultimo di questo tipo di approccio è quello di migliorare la qualità della vita del paziente (Lo Russo, et al. 2009).

## **1.2 La chirurgia dell'epilessia**

### **1.2.1 Cenni storici**

Diversi reperti antropologici testimoniano che, già dal Neolitico, sia in Europa che tra gli Incas in Perù, erano praticati interventi sul cranio con lo scopo di liberare la testa dagli spiriti maligni responsabili delle manifestazioni epilettiche.

L'era moderna della chirurgia dell'epilessia è inaugurata da alcuni interventi di craniotomia decompressiva per epilessie sintomatiche di fratture depresse (Pott, 1788; Dudley, 1828; Larrey, 1829; Billings, 1861) e dalla rimozione di un meningioma del lobo frontale da parte di William Macewen nel 1879 (Macewen, 1879), localizzato grazie all'attenta analisi della semeiologia critica secondo i criteri dettati dal neurologo John Hughlings Jackson (Jackson, 1888). Fondamentali contributi alle neuroscienze, ma in particolare all'epilettologia, furono forniti dagli studi di anatomia funzionale che, alla fine del secolo XIX, consentirono l'inizio del mappaggio delle aree funzionali. Un esempio classico è l'individuazione dell'area motoria del linguaggio, nel piede della terza circonvoluzione frontale sinistra da parte di P. Broca. Con lo stesso approccio J.H. Jackson pose le basi per correlare i sintomi clinici critici alle aree cerebrali responsabili della loro produzione. Un'altra fondamentale tappa fu segnata dalla scoperta di Theodor Fritsch e Eduard Hitzig, che, nel 1870, osservarono per primi come la stimolazione della corteccia frontale producesse movimenti nelle estremità controlaterali del corpo del cane. Ma è con la pubblicazione dell'articolo "Brain Surgery" sul British Medical Journal da parte di Sir Victor Horsley nel 1887 che venne definitivamente inaugurata l'era della moderna chirurgia dell'epilessia (Horsley, 1886). Horsley, infatti, introdusse importanti innovazioni concettuali e organizzative, in particolare la convinzione che la localizzazione della zona epilettogena si potesse basare sull'analisi della sintomatologia clinica delle crisi. Fu così aperta la strada ad un tipo di chirurgia che non si limitava necessariamente alla resezione della sola lesione visibile, ma che potesse anche includere l'area di corteccia ritenuta responsabile della sintomatologia clinica critica (zona sintomatogena) e la costituzione di un'equipe multidisciplinare (che comprendeva allora Victor Horsley,

neurochirurgo, David Ferrier, elettrofisiologo, e John Hughlings Jackson, neurologo) per la valutazione prechirurgica. Un'altra pietra miliare nella storia dell'epilettologia fu data dalla possibilità di registrare dallo scalpo l'attività corticale dell'uomo mediante l'elettro-encefalo-grafia (EEG), metodica presentata per la prima volta da Hans Berger nel 1929 (Berger, 1929). Questa tecnica, dapprima accolta con scetticismo, rivoluzionò in breve tempo la diagnosi di epilessia. Sei anni più tardi, Otfried Foerster realizzò le prime registrazioni EEG intraoperatorie direttamente dalla corteccia cerebrale umana (elettrocorticografia, ECoG) (Foerster et al, 1935). Grazie a Wilder Penfield, un giovane collaboratore di Foerster, la ricerca delle localizzazioni delle funzioni cerebrali nell'uomo raggiunse risultati tutt'oggi fondamentali: Penfield, infatti, utilizzò le stimolazioni elettriche sulla corteccia cerebrale esposta per mappare le aree motorie e sensitive ma anche le aree deputate al linguaggio, all'udito, alla vista e alla funzione mnesica. Nel 1931, poi, Penfield realizzò la prima lobectomia temporale, avvalendosi delle tecniche di stimolazione intraoperatoria per il mappaggio della corteccia e per evocare le manifestazioni critiche soggettive del paziente, così da individuare l'area di corteccia da rimuovere. Nel 1934, fondò il Montreal Neurological Institute (MNI), che diventò, nel giro di pochi anni, il più importante centro per il trattamento chirurgico dell'epilessia. Qui, coadiuvato principalmente da Jasper e Rasmussen, studiò ed operò un gran numero di pazienti (Penfield e Erickson 1941; Penfield e Flanigin 1950; Penfield e Jasper 1954); l'equipe del MNI dedicava molta attenzione all'anamnesi e all'esame neurologico, allo studio dei sintomi critici, alle indagini morfologiche (Rx, pneumoencefalografia, angiografia) e a quelle elettrofisiologiche (EEG e ECoG). Benché l'introduzione di elettrodi intracerebrali fosse una tecnica in uso già dal 1950 (Spiegel et al, 1947), soprattutto per la registrazione dell'attività elettrica dalle strutture cerebrali profonde, la Stereo-Elettro-Encefalo-Grafia (SEEG), introdotta dall'Unità di Neurochirurgia dell'Ospedale Saint-Anne di Parigi, ispirò un nuovo ed elaborato concetto: la crisi epilettica cominciò ad essere considerata come un processo dinamico, con un'organizzazione spazio-temporale, spesso multidirezionale (Bancaud, 1959; Talairach et al, 1962; Bancaud et al, 1965), e la sua zona di origine, corrispondente alla zona da rimuovere

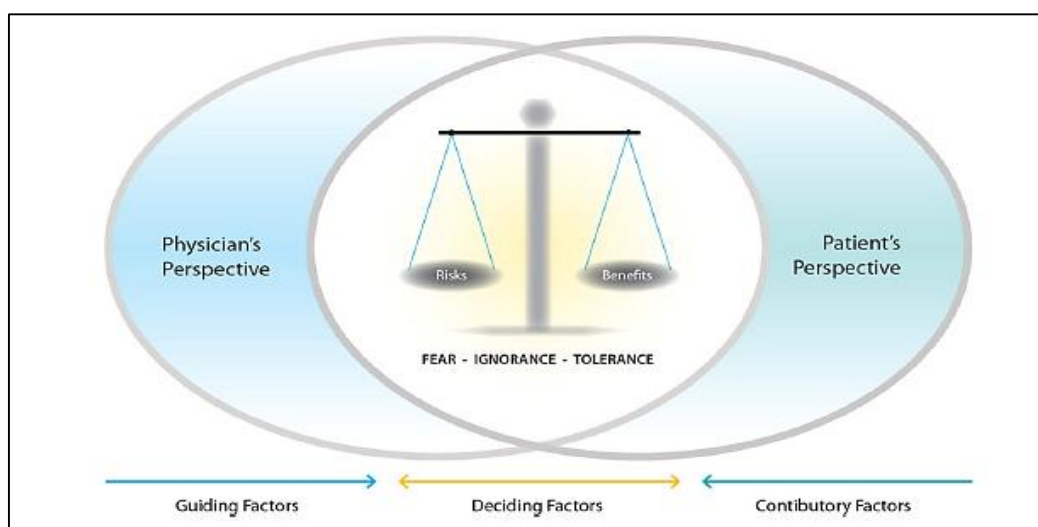
chirurgicamente per ottenere il controllo delle crisi, venne definita zona epilettogena (ZE). Le indagini mediante SEEG (Talairach, et al. 1974) prevedevano esplorazioni adattate al singolo paziente, mediante l'utilizzo di elettrodi intracerebrali posizionati stereotaticamente, con lo scopo di verificare l'ipotesi di localizzazione della ZE formulata sulla base dei dati anatomico-elettro-clinici precedentemente raccolti.

Alla fine degli anni '80, l'avvento di nuove metodiche neuroradiologiche e in particolare della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) ha reso possibile acquisire informazioni dirette sulla morfologia del parenchima encefalico normale e patologico, che si sono rapidamente dimostrate essenziali nella selezione dei pazienti epilettici candidati ad un trattamento chirurgico, rendendo possibile la visualizzazione di lesioni tumorali e/o malformative, anche di piccole dimensioni, e fornendo un dettaglio anatomico di alta qualità. Sicuramente, i maggiori progressi sono stati realizzati nel campo delle neuroimmagini. Gli strumenti di più recente introduzione consentono di ottenere immagini di RM con un'ottima risoluzione spaziale, permettendo il riconoscimento di lesioni cerebrali prima non identificabili. Inoltre, le moderne metodologie stereotassiche e l'attuale tecnologia informatica consentono un'avanzata elaborazione delle neuroimmagini utilizzata sia in fase pre-operatoria (planning prechirurgico) che intra-operatoria (neuronavigazione) (Johnson e Stacey 2008).

### **1.2.2 Rischi e benefici dell'intervento chirurgico**

L'intervento chirurgico per l'epilessia è un intervento di neurochirurgia maggiore, con craniotomia ed esposizione del tessuto cerebrale. Tuttavia gli importanti sviluppi che si sono ottenuti nell'ambito delle tecniche per la diagnosi e il trattamento dell'epilessia non solo hanno portato ad un miglioramento rilevante dei risultati post-operatori, ma hanno anche permesso di ampliare la percentuale di pazienti che possono beneficiare del trattamento chirurgico. Eppure sono ancora molti i pazienti che, anziché essere indirizzati verso questa possibilità terapeutica, vengono trattati con politerapie inefficaci e gravate spesso da importanti effetti collaterali. Nonostante il potenziale curativo dell'intervento chirurgico, infatti, esiste una disparità tra il numero di pazienti

che effettivamente vengono sottoposti a chirurgia e il numero dei pazienti che potrebbero essere candidabili all'intervento (de Flon, et al. 2010) (Englot, et al. 2012). Si stima che i pazienti suscettibili di chirurgia in cui tale opzione non viene considerata possano ammontare fino a circa il 58% (Tebo, et al. 2014). Questo può dipendere da diversi fattori, che riguardano sia il medico che il paziente: da parte del clinico, potrebbe esserci una scarsa familiarità con questo tipo di chirurgia che porta, per diversi motivi, a condotte eccessivamente prudenti, o la non sempre chiara comprensione del concetto di epilessia farmaco-resistente. Da parte del paziente, invece, può esserci la percezione della chirurgia dell'epilessia come un ultimo disperato sforzo terapeutico con basi ancora poco definite o una vera e propria paura dell'intervento in sé (Swarztrauber, Dewar e Engel 2003) (Dewar e Pieters 2015) (**Figura 5**). Questo porta inevitabilmente a non considerare la chirurgia come opzione terapeutica o a ritardarla inutilmente.



**Figura 5** – Quadro esplicativo delle percezioni che influenzano il processo decisionale in chirurgia dell'epilessia (da Dewar e Pieters 2015)

È chiaro che, per una adeguata valutazione e un corretto counseling multidisciplinare al paziente, i rischi derivanti della farmaco-resistenza (dall'epilessia in sé e dal protratto uso di farmaci) devono essere pesati rispetto ai rischi della chirurgia e ai potenziali benefici del miglior intervento attualmente disponibile (Jehi, et al. 2015).

Secondo la definizione dell'ILAE, un'epilessia è farmaco resistente (DRE) quando non è possibile ottenere una persistente e duratura libertà da crisi dopo adeguati tentativi con due farmaci antiepilettici ben tollerati e appropriatamente scelti, in mono o politerapia (Kwan, Arzimanoglou, et al. 2010). Il periodo libero da crisi auspicabile dovrebbe essere almeno 3 volte superiore rispetto al periodo intercritico massimo sperimentato dal paziente prima dell'introduzione del nuovo regime terapeutico oppure un periodo libero da crisi di almeno 12 mesi. La definizione si sviluppa su due livelli: un primo livello che categorizza le caratteristiche di un intervento farmacologico (appropriatezza e adeguatezza) e la risposta ad esso (libertà da crisi, effetti collaterali); e un secondo livello in cui viene fornita la definizione di DRE utilizzando criteri basati sul primo livello. Tale definizione è tuttora considerata valida e condivisa (Téllez-Zenteno, et al. 2014). La farmacoresistenza può evidenziarsi già all'inizio della malattia oppure manifestarsi dopo anni di buon controllo critico oppure assumere un andamento intermittente (Löscher 2005) ed è ormai noto che all'introduzione di ogni farmaco successivo al primo le possibilità di una buona risposta sono via via minori (dopo il primo farmaco si ottiene il controllo nel 45% dei casi; aggiungendo un secondo farmaco nel 13% e aggiungendo un terzo farmaco risponderà solo l'1%) (Kwan e Brodie 2000). I dati ad oggi disponibili mostrano che una maggior durata di epilessia correla con un maggior rischio chirurgico e che l'intervento è più efficace quando viene praticato entro due anni dal fallimento di adeguati tentativi con due antiepilettici. Tuttavia la durata media dell'epilessia prima dell'intervento è tuttora di circa 17 anni (Moshè, et al. 2015). Una possibile spiegazione dell'atteggiamento ambivalente verso la chirurgia dell'epilessia da parte di alcuni neurologi potrebbe risiedere in una scarsa consapevolezza dei rischi attuali dell'intervento e di come essi siano cambiati nel corso degli anni (Wiebe e Jetté 2012). Una sovrastima dei rischi, infatti, potrebbe comportare un atteggiamento eccessivamente prudente da parte del medico epilettologo per evitare eventuali danni, mentre una sottostima dei rischi potrebbe, al contrario, generare una diffidenza eccessiva nel momento in cui ci si trovasse di fronte ad inevitabili complicanze (Tebo, et al. 2014). Come per ogni tipo di chirurgia, anche nell'ambito della chirurgica

dell'epilessia esistono rischi connessi con l'atto chirurgico in sé. I deficit neurologici transitori non sono infrequenti e questo può avere un certo impatto emotivo sul paziente; tuttavia il rischio di deficit permanenti è piuttosto raro, soprattutto negli ultimi anni, con il miglioramento delle tecniche neurochirurgiche. La mortalità perioperatoria è molto bassa, intorno al 0,1-0,5% secondo una recente review, in cui si stima anche che la complicanza più frequente sia un deficit del campo visivo in seguito a resezioni temporali (Jobst e Cascino 2015). Le possibili complicanze sono diverse per tipo ed incidenza a seconda della sede e del tipo di intervento. Dagli anni '80 ai nostri giorni, facendo riferimento ad un lavoro di revisione di Tebo et al. (Tebo, et al. 2014), la frequenza di complicanze post-intervento si è sensibilmente ridotta: attualmente si stima che il rischio di deficit permanenti per interventi di lobectomia temporale, con/senza amigdalo-ippocampectomia, sia intorno allo 0,8% e che il rischio di mortalità sia prossimo allo 0,1%. Infezioni della ferita chirurgica possono occorrere nell'1,1% ed emorragia/ematoma nell'1,2%. Va segnalato che l'impianto di elettrodi intracerebrali aumenta il rischio di queste due complicanze rispettivamente al 5,8 e al 4,3%, ma entrambe possono essere trattate senza reliquati permanenti; il rischio di deficit permanenti legati all'esecuzione di stereo-EEG è di per sé basso (< 0,5%). Globalmente, il tasso di incidenza di complicanze neurologiche per resezione temporale è passato dal 41% degli anni 1980-95 al 5,2% degli anni 1996-2012. Il rischio di complicanze, invece, per gli interventi extra-temporali è lievemente più elevato, anche se è passato dal 64% degli anni 1980-1995 al 3,2-9% degli anni più recenti (1996-2012); le complicanze infettive ed emorragiche sono prossime a quelle della lobectomia temporale (1.9% e 1.1%), mentre la mortalità è intorno allo 0,6% (Tebo, et al. 2014). Esiste la possibilità di sequele psicologiche che, per gli interventi sul lobo temporale, si attestano intorno al 2%; non bisogna dimenticare che anche i farmaci antiepilettici hanno spesso complicanze psicologiche e psichiatriche, che si attestano intorno al 15-20% (Perucca e Gilliam 2012), comprese alterazioni del comportamento e della personalità, depressione e psicosi (Schmitz 2006). Per interventi maggiori, quali, ad esempio, le emisferectomie, il tasso di complicanze è più elevato. Tra le complicanze precoci vi è un rischio di mortalità del 2,2% (Guan,

et al. 2016) o di poco superiore all'1% in altre casistiche (Schramm, Kuczaty, et al. 2012), e un potenziale rischio di sanguinamento massivo dal microcircolo che può precipitare un'anemia o una coagulopatia. L'idrocefalo post-operatorio costituisce una complicanza nel 20-25% dei casi, ma può comparire anche più tardi, dopo 3 mesi secondo quanto riporta un lavoro del 2013 (Lew, Matthews e Hartman 2013). L'incidenza di altri eventi avversi può variare: complicanze neurochirurgiche (ematomi, ascessi cerebrali) ammontano circa al 3,5%, mentre le complicanze mediche (meningiti, ventricoliti, trombosi venosa) a circa il 10,6% (Guan, et al. 2016). L'emosiderosi, considerata storicamente la causa maggiore di mortalità e morbidità, attualmente è molto rara (Di Rocco, Fountas e Massimi 2010).

Il miglioramento delle tecniche neurochirurgiche e la diminuzione dei rischi dovrebbe incentivare gli epilettologi ad indirizzare i pazienti il più precocemente possibile verso una valutazione prechirurgica, quando indicato. La qualità di vita dei pazienti sottoposti a chirurgia tendenzialmente migliora, in particolare per quei pazienti che raggiungono la completa libertà da crisi (Jobst e Cascino 2015).

### **1.2.3 Tecniche chirurgiche**

Attualmente la chirurgia dell'epilessia dispone di tecniche chirurgiche che possono sostanzialmente essere divise in due categorie: quelle “curative” e quelle “palliative”.

#### Chirurgia curativa

Premesse indispensabili per gli approcci chirurgici potenzialmente “curativi”, sono la precisa definizione della ZE e il bilancio anatomico-elettro-clinico alla base della definizione della ZE stessa. Oltre alla resezione della ZE e alla disconnessione anatomica (funzionalmente assimilabile alla resezione), si sono affacciate metodiche “curative” caratterizzate da una minore invasività come la distruzione radiochirurgica della ZE (Bartolomei, et al. 2008) e l'elettrocoagulazione SEEG-guidata (Guénot, et al. 2004). Vi sono resezioni cosiddette individualizzate e resezioni standardizzate (Lo Russo, et al. 2009). Le resezioni individualizzate sono strettamente legate



all'individuazione della ZE e possono riguardare unicamente l'alterazione strutturale (lesionectomia) oppure estendersi ad una parte/uno/più lobi:

- lesionectomia, spesso indicata nei casi con storia di epilessia breve o bassa frequenza delle crisi; la sua estensione e radicalità dipendono essenzialmente da fattori epilettologici (rimozione di tutta la ZE e non solo della lesione qualora la ZE si estenda oltre la lesione stessa o, viceversa, resezione subtotale della lesione qualora alcune aree della lesione stessa siano documentate come non epilettogene), funzionali (per lesioni che coinvolgono aree eloquenti), oncologici (resezione il più radicale possibile in caso di neoplasia anche a basso grado)
- resezione sublobare, quando è coinvolta una porzione ben identificabile di un lobo o non è possibile per motivi funzionali asportare l'intero lobo
- resezione lobare
- resezione multilobare, cioè la rimozione di due o più lobi adiacenti, indicata per lesioni particolarmente estese o per scariche che si organizzano attraverso network funzionali che coinvolgono più lobi

Le resezioni standardizzate, invece, sono la lobectomia temporale, l'amigdalophippocampectomia e l'emisferectomia, che consiste nella asportazione di uno degli emisferi cerebrali nei casi di epilessie gravi farmacoresistenti, soprattutto pediatriche, quali per esempio quelle associate a cisti poro-encefaliche, sindrome di Sturge-Weber, encefalite di Ramussen (Bier e Rutka 2013). L'emisferectomia viene praticata con lo scopo di consentire all'emisfero residuo, di cui si è accertata l'integrità anatomica e funzionale, di maturare normalmente in assenza di crisi e di compensare il deficit neurologico che inevitabilmente si viene a creare. È chiaro che più precoce è l'intervento e più sarà possibile il compenso: l'età ideale è compresa tra 0 e 2 anni. La presenza di un danno anatomo-funzionale bilaterale influenza negativamente la prognosi, limitando l'indicazione all'emisferectomia.

L'emisferotomia consiste invece nella disconnessione dell'emisfero epilettogeno dalle strutture sottocorticali ed è gravata da un rischio inferiore di idrocefalo (< 3%) e di eventi emorragici (< 2%) rispetto alla emisferectomia. È possibile poi praticare

disconnessioni individualizzate anche livello lobare, tramite la separazione anatomico-funzionale del tessuto patologico anziché la sua rimozione; tali tecniche non possono essere praticate nei casi di lesione neoplastica, ma possono essere utili nei casi di rischio di importante dislocazione del tessuto cerebrale residuo dopo interventi resettivi.

### Chirurgia palliativa

Le metodiche “palliative” costituiscono una valida alternativa all'approccio curativo qualora questo fosse controindicato, nei casi in cui, per esempio, la ZE è localizzata in aree cerebrali altamente eloquenti e non è quindi pensabile un'ablazione chirurgica. Le tecniche palliative sono:

- la stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation, DBS), che prevede l'impianto di un dispositivo medico che dà impulsi a specifiche aree cerebrali, come accade per i disturbi del movimento. La casistica in epilessia è ancora piuttosto limitata (Morace, et al. 2016)
- la stimolazione del nervo vago (VNS) con impianto di stimolatore in anestesia generale, efficace anche in pazienti con epilessia generalizzata, in aggiunta alla terapia medica. In un recente lavoro, viene dimostrata una riduzione della frequenza critica maggiore del 50% nel 41.6% dei casi (Champeaux, et al. 2016)
- la callosotomia, effettuata con l'obiettivo di limitare la diffusione interemisferica dell'attività epilettica. La callosotomia completa sembra essere legata ad un miglior controllo delle crisi, ma è gravata da una maggior incidenza di sindrome da disconnessione rispetto alla callosotomia parziale anteriore (12.5% vs. 0%) (Graham, Tisdall e Gill 2016)
- le transezioni subpiali multiple, metodica introdotta intorno agli anni '70, per epilessie focali localizzate in corrispondenza della corteccia motoria o delle aree del linguaggio. Consiste nella selettiva interruzione delle fibre intracorticali ad andamento orizzontale, preservando l'architettura colonnare, per impedire la generazione di eventi parossistici sincroni capaci di esprimersi

come spike, ma preservando la funzione fisiologica (Schramm, et al. 2002) (Spencer, et al. 2002). Tale approccio necessita di ulteriori studi per verificarne l'efficacia e gli effetti collaterali (Krishnaiah et al. 20015).

#### **1.2.4 Patologie suscettibili di trattamento chirurgico**

In considerazione delle osservazioni fatte nei paragrafi precedenti a proposito del trattamento farmacologico, della farmacoresistenza e di rischi e benefici della procedura chirurgica, è utile chiarire anche quali possono essere le patologie maggiormente suscettibili di intervento, in particolare in ambito pediatrico. In età evolutiva, infatti, la chirurgia è associata a minore morbidità anche in caso di ampie resezioni, in virtù della plasticità neuronale e delle capacità di riorganizzazione funzionale soprattutto nel bambino piccolo (Lo Russo, et al. 2009). Le eziologie possono essere molto varie e sicuramente le epilessie strutturali, o comunque le epilessie in cui è possibile individuare una precisa lesione, sono le migliori candidate. Tuttavia la mancata dimostrazione di un'alterazione cerebrale, in un'epilessia focale farmacoresistente, non preclude l'indicazione ad una valutazione pre-chirurgica.

Un vasto capitolo di lesioni di interesse chirurgico sono le malformazioni dello sviluppo corticale (MCD) (A. Barkovich, et al. 2005), che occorrono nei diversi stadi di maturazione della corteccia. Alcune sono dovute ad anomala proliferazione cellulare (displasie corticali focali, gangliogliomi, sclerosi tuberosa<sup>1</sup>) o ad apoptosi (microcefalia); altre ad un'anomala migrazione neuronale, come l'eterotopia nodulare; altre ancora da alterazioni post-migrazionali, come la polimicrogiria. Tra le patologie suscettibili di intervento, considereremo singolarmente le principali malformazioni di interesse chirurgico, sia per la diversità di comportamento e di prognosi sia per una maggiore chiarezza espositiva, e le altre patologie, in ordine di frequenza, a partire dalle displasie corticali focali, la diagnosi più frequente tra i bambini sottoposti ad intervento chirurgico (Harvey, et al. 2008).

---

<sup>1</sup> In un recente lavoro di Barkovich et al. si ipotizza un'origine comune legata a mutazioni della via di segnale di mTOR) (Barkovich, Dobyns e Guerrini 2015).

### *Displasie corticali focali (FCD)*

Le FCD rappresentano il substrato più frequente delle epilessie infantili di potenziale interesse chirurgico (Gupta, et al. 2006); in linea generale, più estesa è la lesione, più precocemente si manifesta l'epilessia. Sembra che lesioni più posteriori correlino con un inizio estremamente precoce dell'epilessia, prima dell'anno di età (Gaitanis e Donahue 2013). Secondo la classificazione di Palmini et al. (Palmini, et al. 2004), si distinguono due tipi di FCD, ciascuna con due sottogruppi: FCD di tipo IA con alterazioni architetturali della laminazione corticale; FCD IB che includono anche anomalie citoarchitetturali (ipertrofia dei neuroni piramidali); FCD di tipo IIA, con neuroni dismorfici; e FCD IIB con neuroni dismorfici e cellule balloniformi (Blumcke, et al. 2011). Le FCD di tipo II sono note con il nome di Displasia di Taylor e presentano alcune caratteristiche ben definite: aspetto in RM tipico; elevato numero di crisi; generalmente in sonno; attività EEG peculiare; sede spesso extratemporale; ottimo outcome chirurgico (Tassi, et al. 2002). In base alla classificazione dell'ILAE, è possibile riconoscere anche un altro tipo di displasia corticale focale, FCD III, con caratteristiche istopatologiche simili al tipo I ma definito in base alla adiacenza di un'altra lesione cerebrale: IIIa se la lesione è una sclerosi ippocampale; IIIb se è un tumore (soprattutto DNE e gangliogliomi); IIIc se la lesione associata è una malformazione vascolare; e IIId se la FCD si associa ad una qualunque altra lesione acquisita nel corso della vita (Crino 2015). Nelle FCD, generalmente, le correlazioni anatomo-elettrocliniche sono sufficienti per una buona localizzazione.

### *Emimegalencefalia*

Anomalie istologiche analoghe a quelle della FCD, possono coinvolgere più lobi o un intero emisfero, configurando un quadro di emimegalencefalia, con compromissione neurologica e cognitiva diversa in base alle anomalie corticali (Lo Russo, et al. 2009).

### *Polimicrogiria (PMG)*

La PMG è caratterizzata da piccole circonvoluzioni irregolari; insorge solitamente tra la fine della migrazione neuronale e l'inizio dell'organizzazione. Può essere focale,

multifocale o diffusa; spesso bilaterale; tende a coinvolgere le regioni prerolandiche e perisilviane. Le epilessie associate a PMG hanno una estrema variabilità di espressione e sono spesso associate a crisi generalizzate e ad anomalie EEG multifocali o generalizzate; la corteccia polimicrogirica, inoltre, può sottendere aree funzionali (Guerrini e Barba 2010). Per queste ragioni l'approccio chirurgico alla PMG è generalmente cauto (Lo Russo, et al. 2009). Un recente studio (Wang, et al. 2016) afferma che anche pazienti con PMG estesa o bilaterale possono essere buoni candidati all'intervento dal momento che la zona epilettogena può coinvolgere solo una parte della malformazione.

#### *Neoplasie gliali a basso grado*

Gli istotipi più frequentemente associati ad epilessia sono i DNET (*dysembryoplastic neuroepithelial tumor*) e i gangliogliomi. Vengono definiti Long-term Epilepsy Associated Tumors (LEATs); hanno un basso potenziale di crescita e generalmente non recidivano dopo rimozione chirurgica. Si localizzano più frequentemente nel lobo temporale e possono essere associati a FCD oppure a MTS in un quadro di double pathology. Esistono poi alcuni tumori di grado II WHO (World Health Organization) che possono essere associati ad epilessia: astrocitomi diffusi, che mostrano crisi nel 50-81% dei casi, oligodendrogliomi (46-78%) e oligoastrocitomi; sono tumori a lenta crescita che infiltrano la corteccia e possono andare incontro a trasformazione maligna (Nowell, Misericocchi e McEvoy 2015). La decisione sull'estensione della resezione oltre la lesione deve essere valutata caso per caso, in base a considerazioni anatomico-elettrocliniche; vi sono studi che documentano un miglior outcome di lesionectomia per neoplasie glioneuroni localizzate in sede temporale laterale ed extratemporale, mentre per le neoplasie temporali mesiali sembra garantire una prognosi migliore l'associazione di lesionectomia e cortectomia (Guerrini, Scerrati, et al. 2013).

#### *Sclerosi temporale mesiale (MTS)*

La MTS è la condizione più studiata in chirurgia dell'epilessia; circa il 50% dei pazienti operati ha questa patologia. Si manifesta soprattutto nella popolazione adulta,

ma può essere presente anche in età pediatrica (Mühlebner, et al. 2016) e può associarsi a displasie citoarchitetturali o a neoplasie di basso grado (Lo Russo, et al. 2009). Correla frequentemente con una storia personale di crisi febbrili. Questo tipo di lesione è generalmente ben visibile alla RM e vi è evidenza che l'identificazione della lesione alla RM in accordo con genesi delle crisi nel lobo temporale siano fattori significativamente legati a un buon outcome. Per i pazienti che non hanno una RM chiara, può essere di buona utilità la PET (Jones e Cascino 2016).

#### *Sclerosi tuberosa (TSC)*

La TSC è una patologia a trasmissione autosomica dominante, dovuta a mutazioni e polimorfismi dei geni TSC1 (amartina) sul cromosoma 9q34 e TSC2 (tuberina) sul cromosoma 16p13.3. Sono geni con funzioni di regolazione della crescita e proliferazione cellulare e di onco-soppressione. La patologia è caratterizzata dalla presenza di malformazioni cerebrali multiple (Cross, et al. 2006), noduli calcifici periventricolari, tubercoli cortico-sottocorticali, amartomi multipli della sostanza bianca e astrocitomi gigantocellulari intraventricolari. I tubercoli sono le lesioni su cui si concentra la chirurgia dell'epilessia; possono essere singoli o, più frequentemente, multipli. In alcuni bambini è possibile identificare una zona epilettogena singola oppure una zona epilettogena ben definita, responsabile di tutte le crisi o della grande maggioranza (Lo Russo, et al. 2009). La chirurgia sembra avere un outcome migliore nei pazienti con forme fruste (Teutonico, Mai, et al. 2008). Un recente lavoro raccomanda comunque un'estensione della resezione che comprenda anche una porzione di parenchima intorno al tubero, approccio che sembra associato ad una maggiore probabilità di libertà da crisi (Fallah, et al. 2015).

#### *Amartoma ipotalamico*

Gli amartomi ipotalamici si presentano frequentemente con epilessia resistente caratterizzata da crisi gelastiche, dacristiche e crisi di caduta. Le crisi, di solito, cominciano nell'infanzia e diventano refrattarie ai trattamenti; spesso si modificano includendo altri tipi di crisi in associazione ad un importante declino comportamentale

e di sviluppo. Alcuni pazienti possono associare anche pubertà precoce (Lo Russo, et al. 2009). I principali approcci chirurgici prevedono l'asportazione microchirurgica, la deconnessione neuroendoscopica (Fohlen, et al. 2003) e la radiocirurgia stereotassica (Régis, et al. 2006). I trattamenti chirurgici aperti sembrano avere un minor successo e un tasso di complicanze maggiori rispetto agli approcci meno invasivi, che mostrano un'efficacia simile ma complicanze minori (Wilfong e Curry 2013).

#### *Sindrome di Sturge-Weber*

La sindrome di Sturge-Weber si caratterizza per crisi ad esordio molto precoce, specialmente con tendenza ad essere frequenti e/o prolungate, che possono più facilmente associarsi ad un'emiparesi progressiva o a compromissione cognitiva. Generalmente sono possibili sia una resezione focale che una emisferectomia o emisferotomia. La valutazione clinica e la valutazione anatomica sono fondamentali per guidare la scelta della strategia chirurgica, mentre i dati neurofisiologici sono spesso di difficile interpretazione. La complessità delle anomalie vascolari tipiche della sindrome richiedono una particolare attenzione neurochirurgica (Lo Russo, et al. 2009).

#### *Encefalite cronica di Rasmussen*

Le prime manifestazioni della encefalite cronica di Rasmussen si hanno generalmente in età scolare, ma sono descritti casi di esordio anche in età adulta. Per ridurre la perdita di tessuto cerebrale e il declino funzionale associato, sono stati utilizzati trattamenti immunomodulanti, tuttavia, in molti casi, l'emisferotomia o l'emisferectomia rappresentano il solo trattamento potenzialmente efficace per la grave sindrome epilettica progressiva associata. Questi interventi vanno programmati tempestivamente al fine di limitare le conseguenze delle crisi e della diffusione dell'attività epilettica alle strutture non coinvolte nel processo primario (Guerrini, Scerrati, et al. 2013).

### *Angioma cavernoso*

L'angioma cavernoso è la malformazione vascolare più spesso correlata ad epilessia focale farmaco-resistente; può presentarsi singola oppure in associazione ad altre malformazioni simili nel quadro di un'angiomatosi familiare determinata da una mutazione genetica (Liguori, et al. 2008). La rimozione dell'emosiderina perilesionale è associata a un outcome migliore; nell'80% dei pazienti l'outcome post-chirurgico è da considerarsi eccellente (Guerrini, Scerrati, et al. 2013).

### *Eterotopia nodulare (PNH)*

La PNH è una malformazione cerebrale dovuta a un difetto della migrazione neuronale, con persistenza di agglomerati neuronali in prossimità della parete ventricolare laterale, sede della matrice germinale; i noduli sono ben visibili alla risonanza magnetica. L'attività epilettogena può generarsi all'interno del nodulo oppure dal nodulo eterotopico e dalla corteccia cerebrale soprastante, come hanno dimostrato alcuni studi con elettrodi profondi (Tassi, Colombo e Cossu, et al. 2005) (Scherer, et al. 2005).

## **1.2.5 Selezione dei candidati**

In base a quanto già detto, il candidato "ideale" per la chirurgia dell'epilessia ha un'epilessia focale di recente insorgenza, una zona epilettogena ben delimitata, in regioni corticali al di fuori di aree altamente funzionali. La valutazione del periodo necessario alla definizione della farmaco-resistenza, requisito ritenuto fondamentale in passato, può essere ridotto in presenza di lesioni altamente epilettogene, quali MTS, FCD, neoplasie della serie gliale (Lo Russo, et al. 2009) o comunque il paziente dovrebbe essere valutato in ottica chirurgica non appena si certifica la farmaco-resistenza (Kwon, et al. 2016). Stante l'elevata variabilità tra gli studi, risulta tutt'oggi difficile identificare criteri coerenti per definire la candidabilità all'intervento; attualmente i criteri più utilizzati per la selezione dei pazienti sono la farmaco-resistenza, la durata dell'epilessia e la frequenza critica, ricordando comunque



che una bassa frequenza degli episodi non dovrebbe costituire un limite all'indicazione chirurgica (Kwon, et al. 2016).

Come già ribadito, in età pediatrica vi è una grande variabilità dei fattori eziologici che sottendono le epilessie di interesse chirurgico. Alcune eziologie sono associate a quadri sindromici e a modalità di epilettogenesi altamente caratteristici che devono essere tenuti in considerazione nella pianificazione del trattamento chirurgico (Cross, et al. 2006). In età infantile, poi, non è sempre così chiaramente possibile classificare in maniera rigida le categorie sindromiche e standardizzare la semiologia critica come in età adulta. Spesso, i fenomeni clinici che accompagnano le crisi sono stereotipati (per esempio spasmi epilettici, staring, manifestazioni ipomotorie) e molto difficilmente suggestivi di una zona di origine delle crisi. A questo si aggiunge che nel bambino piccolo o con grave disabilità intellettiva e compromissione neuropsicomotoria, è spesso difficile valutare l'eventuale concomitanza di fenomeni sensoriali o deficit neurologici critici/post-critici. Inoltre, anche dal punto di vista elettroencefalografico, molte epilessie dell'infanzia si associano ad anomalie intercritiche multifocali o bilaterali (Lo Russo, et al. 2009).

In virtù di tutte queste considerazioni, raccolte dalla Commissione per la Chirurgia dell'Epilessia della LICE (Lega Italiana Contro l'Epilessia), appare chiaro la selezione di un paziente pediatrico richiede innanzitutto: un'accurata anamnesi epilettologica, volta a raccogliere il maggior numero di informazioni riguardo alle crisi (lato, primo segno clinico, semeiologia successiva, presenza di più tipi di crisi, durata e frequenza degli episodi) e al grado di disabilità prodotto dalle crisi (e dalle anomalie intercritiche!) sulle funzioni cognitive e sul comportamento; un'anamnesi fisiologica e patologica, mirata soprattutto alle tappe dello sviluppo psicomotorio e allo sviluppo cognitivo e ad indagare la presenza di eventuali antecedenti significativi (problemi pre-perinatali, convulsioni febbrili, traumi, etc); un'anamnesi familiare centrata su problematiche rilevanti di tipo neurologico o psichiatrico. Fondamentale è poi considerare attentamente la documentazione clinico-strumentale disponibile, in particolare tracciati EEG, critici e intercritici, e immagini di RM da valutare alla luce degli elementi anamnestici raccolti.

In linea generale, nei casi in cui un paziente con epilessia focale manifesti crisi stereotipate o lateralizzate e/o con evidenza di focalità e/o con RM positiva per lesioni focali, è opportuno considerare una valutazione pre-chirurgica (Lo Russo, et al. 2009). Lo studio delle correlazioni anatomico-elettro-cliniche consentirà allo specialista una prima definizione della sede e dell'estensione della zona epilettogena e l'eventuale opportunità di proseguire l'iter per poter proporre una terapia chirurgica in tempi brevi, qualora indicato.

Un obiettivo fondamentale della chirurgia nel bambino è anche quello di ridurre l'impatto dell'epilessia sulle funzioni cognitive e comportamentali. Un intervento precoce è dunque cruciale nelle encefalopatie epilettiche, al fine di limitare il rischio di arresto o regressione delle funzioni cognitive, che è maggiore nei primi anni di vita (Bittar, et al. 2002). I migliori risultati post-operatori, in termini di sviluppo, si ottengono nei bambini sotto i 3 anni (Loddenkemper, et al. 2007), anche per resezioni estese, e questo è principalmente imputabile, come già ricordato, alla maggior plasticità neuronale del cervello a questa età (Sugimoto, et al. 1999) (Steinbok, et al. 2009) (Jenny, et al. 2016).

### **1.2.6 Indagini pre-chirurgiche**

La valutazione prechirurgica strumentale richiede un approccio multimodale, dal momento che ogni indagine approfondisce un particolare aspetto, fornendo informazioni complementari alle altre (Jin, et al. 2016). Vengono di seguito presentate le principali metodiche di indagine non-invasive e invasive utilizzate presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia C. Munari dell'Ospedale Niguarda di Milano.

#### *Indagini non invasive*

##### *1) Video-EEG*

L'esame da sempre imprescindibile è l'elettroencefalogramma (EEG) di scalpo, critico e intercritico; in alcuni casi, in cui è già molto chiaro il quadro del paziente, può

essere sufficiente la registrazione di un EEG standard, ma spesso è necessario effettuare una registrazione prolungata con videoregistrazione (VEEG) e registrare almeno una crisi (Teutonico, Mai e Veggiotti, et al. 2013). Di norma il montaggio del paziente deve seguire il Sistema Internazionale 10-20; montaggi ridotti dovrebbero essere riservati solo a bambini molto piccoli (primi mesi di vita) (Lo Russo, et al. 2009). La VEEG consente di valutare le correlazioni elettro-cliniche delle crisi, grazie all'osservazione della semeiologia critica e delle modificazioni elettroencefalografiche concomitanti. La durata delle registrazioni è in media di 4-10 giorni o meno quando, come in età pediatrica, la frequenza critica è molto elevata. In caso di crisi poco frequenti, invece, è possibile programmare una graduale riduzione della terapia, sotto stretto controllo medico, per facilitare l'insorgenza di crisi; la diminuzione dei farmaci non deve essere improvvisa e totale, per evitare che insorgano episodi generalizzati particolarmente intensi che non sarebbero comunque utili allo studio dell'epilessia di base del paziente. L'attività intercritica viene registrata per valutare il ritmo di fondo del tracciato e sue modifiche legate a prove di attivazione base, quali apertura-chiusura degli occhi, iperpnea e stimolazione luminosa intermittente; se presenti anomalie epilettiformi, chiaramente, ne viene studiata approfonditamente l'entità e la sede. Si registra anche un tracciato di sonno per valutarne l'organizzazione, spontaneo o dopo privazione. Obiettivo di una VEEG è registrare uno o più episodi critici per valutarne la semeiologia durante la crisi stessa, testando opportunamente il paziente per verificare lo stato di coscienza, la reattività e la capacità di interazione mimica e verbale, il tono muscolare, postura, lateralizzazione di capo e sguardo, comportamento motorio, alterazioni neurovegetative e tutte le altre eventuali modifiche che possono occorrere durante la crisi. Il paziente deve essere testato in fase critica e in fase post-critica. La valutazione del tracciato post-critico può consentire di rafforzare l'ipotesi localizzatoria rispetto alle regioni maggiormente coinvolte. Una attenta registrazione VEEG consente di studiare al meglio la presenza di correlazioni tra diversi episodi ictali dal punto di vista semeiologico ed elettrico.

## *2) Risonanza Magnetica (RM) e Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI)*

La RM gioca un ruolo molto importante nell'identificare i pazienti candidabili alla chirurgia ed è ormai noto che l'outcome è migliore nei pazienti in cui alla RM è visibile una lesione circoscritta e ben resecabile piuttosto che nei pazienti con RM negativa. La possibilità di utilizzare una strumentazione con un potere risolutivo maggiore (1,5 – 3 – 7 Tesla) consente di migliorare la definizione anatomica della lesione; scansioni < 1,5 Tesla sono da considerarsi obsolete (Wellmer, et al. 2013). La sensibilità della RM nell'identificare le anomalie strutturali varia in relazione al substrato patologico, alle tecniche applicate e all'esperienza del neuroradiologo (Jin, et al. 2016). Le immagini devono comprendere sequenza T2, FLAIR e T1 IR assiali, coronali e sagittali, di spessore non superiore ai 5 mm, il più possibile mirate alla regione da studiare. Per esempio, per lo studio di un'epilessia temporale si eseguono scansioni coronali ortogonali all'asse maggiore dell'ippocampo e scansioni assiali parallele all'asse maggiore dell'ippocampo, mentre per epilessia extra-temporali si utilizzano scansioni assiali parallele alla linea bicommissurale e scansioni coronali parallele al pavimento del IV ventricolo (Citterio).

La fMRI è una tecnica che studia l'attivazione funzionale di aree corticali visualizzando la risposta emodinamica ovvero i cambiamenti del contenuto di ossigeno di diverse aree cerebrali correlate con l'attività neuronale stimolata; possono essere studiati sia specifici compiti fisiologici che modificazioni legate alle crisi epilettiche. È particolarmente utile eseguire un fMRI per il linguaggio nei pazienti in cui si ha evidenza, o per localizzazione della lesione o per semeiologia delle crisi, di un possibile coinvolgimento delle aree del linguaggio nella zona epilettogena.

## *3) Tomografia ad Emissione di Positroni PET*

La PET è basata sulla misurazione quantitativa dei raggi gamma emessi da molecole radioattive capaci di superare la barriera ematoencefalica; permette quindi una quantificazione, in vivo e per volume di tessuto cerebrale, di differenti parametri biologici (flusso ematico regionale, consumo di O<sub>2</sub> e glucosio) o di sistemi di neurotrasmissione (sia del recettore che dell'agonista). Diversi studi hanno dimostrato

la presenza di cambiamenti metabolici per lo più in aree strettamente associate alla zona epilettogena, congruenti con quanto documentato dall'EEG con elettrodi intracranici. Le aree di deficit funzionale mostrano alla PET una riduzione del metabolismo (Jin, et al. 2016); la PET potrebbe rivelarsi particolarmente utile nell'identificare zone difficilmente visibili al neuroimaging strutturale (Chassoux, et al. 2010).

#### *4) Valutazione neuropsicologica*

Una accurata valutazione cognitiva e neuropsicologica è fondamentale prima dell'intervento e, poi, durante il follow-up. Nel bambino la valutazione dipende dall'età del paziente. Nel bambino piccolo si effettua una valutazione di sviluppo (scala Griffiths) con il paziente, una valutazione del linguaggio con scala osservazionale consegnata ai genitori e una valutazione delle abilità adattive mediante scala Vineland somministrata dal personale competente ai genitori. In età prescolare, se possibile in base al grado di sviluppo e alle capacità di collaborazione, si effettua invece una valutazione intellettiva mediante scala WPPSI, una valutazione logopedica, test per la valutazione dell'attenzione e una valutazione dei prerequisiti scolastici; ai genitori, invece, si somministra scala Vineland. In età scolare, viene somministrato test per il quoziente intellettivo mediante la WISC-IV; viene effettuata valutazione logopedica e degli apprendimenti scolastici con prove standardizzate adeguate all'età. Vengono inoltre valutate le capacità attentive e di memoria, le capacità di ragionamento astratto, l'integrazione visuo-motoria e le prassie. Ai genitori viene somministrata, come per le età precedenti, scala Vineland.

#### *Indagini invasive*

##### *1) stereo-EEG (SEEG)*

La SEEG è una metodica di registrazione invasiva dell'attività elettrica cerebrale mediante elettrodi impiantati stereotatticamente (Lo Russo, et al. 2009). È indicata nei casi in cui, anche dopo la corretta esecuzione delle metodiche non invasive, sussistono difficoltà in merito alla precisa caratterizzazione dell'area epilettogena, in particolare

rispetto alla concordanza tra i dati anatomico-elettro-clinici raccolti, cioè (Teutonico, Mai e Veggiotti, et al. 2013):

- incongruenze tra il tracciato EEG critico/intercritico e la semiologia della crisi con RM encefalo negativa
- presenza di lesione focale alla RM con tracciato EEG che indica un coinvolgimento esteso di aree extralesionali
- tracciato EEG apparentemente localizzatorio ma semiologia clinica discordante
- alterazioni neuroradiologiche diffuse, emisferiche, multifocali o bilaterali in presenza di un tracciato EEG di scalpo che documenta un esordio critico molto focale o lateralizzato
- coinvolgimento, elettrico o anatomico di aree cerebrali eloquenti. In questo caso l'impianto di elettrodi intracerebrali consente un preciso mappaggio funzionale mediante stimolazioni elettriche intracerebrali, che permettono, in modo più o meno preciso in base alla collaborazione del paziente, di identificare l'area motoria primaria, le aree somatosensoriali, la corteccia visiva e le aree deputate al linguaggio.

Complicanze transitorie possono insorgere in una buona percentuale di pazienti, ma il rischio di deficit permanenti legati all'esecuzione di stereo-EEG è stimato intorno 0,5% (Tebo, et al. 2014).<sup>2</sup>

### **1.2.7 Follow-up e outcome**

Per la valutazione dell'outcome post-chirurgico, si fa riferimento alla classificazione di Engel (Engel 1987) ritenuta tuttora valida, anche dopo tentativi di revisione (Wieser, et al. 2001). Tale classificazione individua quattro categorie sulla base della maggiore o minore libertà da crisi e del miglioramento clinico dopo l'intervento, senza tenere conto dell'assunzione o meno di farmaci da parte del paziente:

---

<sup>2</sup> In casi selezionati è possibile utilizzare gli elettrodi della SEEG per praticare una termocoagulazione con radiofrequenza (RF-THC) con lo scopo di distruggere parti della zona epilettogena, per esempio alcuni noduli nell'ambito di una PNH, definiti dal monitoraggio elettroclinico; questa può essere un'opzione valida, per esempio, in pazienti che non sono candidabili alla chirurgia, ottenendo comunque un parziale beneficio sulle crisi (Cossu, Fuschillo e Cardinale, et al. 2014).

- classe I, libertà da crisi maggiori, in particolare
  - I A, completa libertà da crisi
  - I B, persistenza di crisi parziali semplici (sensazioni anticipatorie)
  - I C alcune crisi maggiori dopo l'intervento, ma libertà da crisi da almeno 2 anni
  - I D crisi generalizzate atipiche solo alla sospensione della terapia
- classe II, rare crisi (libertà quasi completa dalle crisi)
  - II A iniziale libertà da crisi ma poi ripresa
  - II B rare crisi maggiori
  - II C rare crisi maggiori dall'intervento, con persistenza negli ultimi 2 anni
  - II D crisi epilettiche solo notturne
- classe III, significativo miglioramento (da significativa riduzione a prolungati intervalli liberi da crisi)
- classe IV, non miglioramento (da stazionarietà a peggioramento).

### Engel's Outcome Classification

**Class I Seizure-free**

- A Completely seizure-free since surgery
- B Aura only since surgery
- C Some seizures after surgery, but seizure-free for at least 2 years
- D Atypical generalized convulsion with antiepileptic drug withdrawal only

**Class II Rare seizures ("almost seizure-free")**

- A Initially seizure-free but has rare seizures now
- B Rare seizures since surgery
- C More than rare seizures after surgery, but rare seizures for at least 2 years
- D Nocturnal seizures only, which cause no disability

**Class III Worthwhile improvement**

- A Worthwhile seizures reduction
- B Prolonged seizure-free intervals amounting to greater than half the follow-up period, but not less than 2 years

**Class IV No worthwhile improvement**

- A Significant seizure reduction
- B No appreciable change
- C Seizure worse

Il follow-up post-chirurgico prevede delle visite programmate, per verifica dell'andamento clinico e aggiornamento dell'outcome, e la ripetizione di alcuni esami strumentali. Generalmente, presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia C. Munari dell'Ospedale Niguarda di Milano, si effettuano controlli a partire da 6 mesi dopo l'intervento; in precedenza venivano eseguiti controlli anche a 1 mese e 3 mesi, cosa che attualmente viene riservata solo a casi particolarmente complessi.

Lo schema dei controlli è:

- a 6 mesi, visita neurologica, RM encefalo (per valutare la reale estensione dell'intervento), EEG
- a 12 mesi, visita neurologica, valutazione neuropsicologica
- a 2 anni visita neurologica, RM (per neoplasie gliali a basso grado), EEG
- a 5 anni visita neurologica, RM (per neoplasie gliali a basso grado), EEG, valutazione neuropsicologica
- a 10 anni RM (per neoplasie gliali a basso grado).

Per lesioni tumorali con evidenza o rischio di accrescimento/trasformazione i controlli neuroradiologici possono avere un planning differente. Oltre alle valutazioni neuropsicologiche, nel follow-up sono previste due valutazioni psichiatriche.

I controlli seriatî servono anche per monitorare la terapia, in particolare per monitorare la sospensione nei pazienti in cui è possibile pensare ad una riduzione.

Per sospendere la terapia bisogna tenere conto dell'istologia della lesione (è chiaro che in un paziente in cui è stata fatta una resezione radicale si è più tranquilli nello scalare i farmaci), della durata della malattia (più è lunga e più è necessario procedere con cautela), dell'età del paziente. Generalmente negli adulti la sospensione della terapia può essere iniziata dopo 2 anni dall'intervento, mentre nei bambini è possibile iniziare già dopo 1 anno e, in alcuni casi, per esempio in un paziente pediatrico con una storia di malattia breve e una lesione resecata in toto, anche dopo 6 mesi.



## 2. SCOPO DEL LAVORO

---

Il crescente consenso verso il trattamento chirurgico delle epilessie focali farmaco-resistenti ha reso, negli ultimi anni, l'approccio chirurgico all'epilessia una valida opzione terapeutica in pazienti accuratamente selezionati.

Lo scopo del presente lavoro di tesi è una revisione della numerosa casistica di pazienti (1223 pazienti) affetti da epilessia focale refrattaria con esordio in età infantile-adolescenziale (0-17 anni), sottoposti ad intervento chirurgico presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari" del Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, dal maggio 1996 al gennaio 2015. L'obiettivo dello studio è capire come la popolazione selezionata si distribuisca, in base all'età di esordio dell'epilessia, per patologia e per zona epilettogena e/o sede dell'intervento chirurgico.

Il confronto tra le molte variabili selezionate (esordio, patologia, sede di intervento, tempo intercorso tra esordio e intervento, etc.) permette di ricavare l'outcome clinico dopo chirurgia, secondo la classificazione di Engel, in termini di libertà da crisi con/senza terapia farmacologica o, viceversa, ricorrenza di crisi.

Questi dati diventano fondamentali per cercare di migliorare ulteriormente la definizione delle caratteristiche dei pazienti operati, al fine di consentire una previsione prognostica sempre più precisa. I dati di questa tesi mostrano chiaramente l'utilità dell'approccio chirurgico precoce ed evidenziano come, nonostante i notevoli passi avanti negli ultimi venti anni, la durata di malattia di alcune forme aggredibili chirurgicamente sia ancora piuttosto elevata. Tali dati, perciò, unitamente a quanto noto in letteratura circa la storia naturale dei diversi tipi di epilessia e all'esperienza clinica, potrebbero rivelarsi utili al medico neuropsichiatra infantile e al neurologo pediatra per un miglior inquadramento dei pazienti da indirizzare, se indicato, il più precocemente verso uno studio pre-chirurgico.

### 3. MATERIALI E METODI

---

Il presente lavoro di tesi analizza una casistica di 1223 pazienti affetti da epilessia focale farmaco-resistente, esordita entro i 18 anni di età, operati presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, dal maggio 1996 al gennaio 2015.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno studio prechirurgico che ha incluso la raccolta di un'accurata anamnesi familiare ed epilettologica, esame obiettivo neurologico ed inquadramento neuropsicologico. Dal punto di vista strumentale è stato effettuato un elettroencefalogramma (EEG) di scalpo intercritico e, nella maggior parte dei pazienti, un monitoraggio video-EEG prolungato con registrazione di almeno un episodio critico, uno studio di risonanza magnetica (RM) con sequenze mirate alla regione sospetta epilettogena e, se indicato, una tomografia ad emissione di positroni (PET) per la valutazione del metabolismo cerebrale e una RM funzionale per il linguaggio. In 388 pazienti, le metodiche non invasive non hanno portato ad una soddisfacente definizione della zona epilettogena e si è reso perciò necessario un monitoraggio invasivo mediante impianto di elettrodi intracerebrali (stereo-EEG).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico di cectomia per rimozione della zona epilettogena, definita dopo lo studio dei dati anatomo-elettro-clinici raccolti. Il tessuto prelevato è stato analizzato con metodiche istologiche ed immunoistochimiche e categorizzato secondo la risposta dell'anatomia patologica (malformazioni, displasie, tumori etc.) (ILAE 2011, Barkovich et al. 2012, World Health Organization).

Dopo l'intervento, come di prassi, i pazienti effettuano valutazioni cliniche seriate a 6 mesi, 1 anno, 2 anni, 5 anni, 10 anni dall'intervento. Ad ogni controllo sono state effettuate visita neurologica e registrazione elettroencefalografica (o presa visione del tracciato eseguito altrove); a 1 anno e a 5 anni è stata eseguita valutazione neuropsicologica. Al controllo di 6 mesi, tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM, ripetuta a 2, 5 e 10 anni per i pazienti con lesioni tumorali a basso grado, ogni 6 mesi,

come da linee guida, per i pazienti (rari nel nostro campione) con neoplasie ad alto grado. L'outcome clinico alle diverse visite di controllo è stato valutato secondo la classificazione di Engel.

Nello studio sono stati presi in considerazione i pazienti con un tempo di follow-up minimo di 12 mesi dall'intervento. La media del follow-up è 107,28 mesi (range 12-236 mesi).

Nell'analisi statistica sono incluse le seguenti variabili: caratteristiche demografiche dei pazienti (sesso, età all'esordio, età all'intervento e da qui il tempo intercorso tra l'esordio dell'epilessia e l'intervento), dati anamnestici personali (fattori rilevanti antecedenti l'esordio della malattia e potenzialmente in grado di facilitare l'insorgenza della malattia stessa, convulsioni febbrili, frequenza critica prima dell'intervento), dati relativi alle indagini pre-chirurgiche (RM, stereo-EEG), dati neurochirurgici (lato, sede ed entità dell'intervento) e dati post-chirurgici (istologia della lesione, durata del follow-up), outcome secondo la classe di Engel e trattamento farmacologico all'ultimo follow-up.

I dati raccolti dalle cartelle cliniche sono stati organizzati in un foglio di lavoro in Excel, programma utilizzato per l'organizzazione e la gestione del database. L'analisi statistica dei dati raccolti è stata effettuata utilizzando il software di elaborazione statistica SPSS. È stata condotta un'analisi logistica binaria univariata scegliendo come variabile dipendente l'esito dell'intervento chirurgico espresso nelle classi di Engel ed è stata poi condotta un'analisi multivariata. Per l'analisi di dati lineari è stato utilizzato anche il test dell'analisi della varianza.

## 4. ANALISI

Il campione è costituito da 1223 pazienti, 530 femmine (43,34%) e 693 maschi (56,76%), con epilessia focale farmacoresistente, esordita in età pediatrica (< 18 anni), sottoposti ad intervento chirurgico presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson dell'Ospedale Niguarda, dal maggio 1996 al gennaio 2015.

### 4.1 Caratteristiche demografiche del campione

L'età di esordio dell'epilessia, come riassunto nella **Tabella 2**, è stata suddivisa in 4 classi: età di esordio precoce (0-2 anni), 417 soggetti (34,10%), di cui 175 femmine (41,97%) e 242 maschi (58,03%); età di esordio prescolare (3-5 anni), 232 pazienti (19,97%), 109 femmine (47,98%) e 123 maschi (53,02%); età scolare 6-10 anni, 308 pazienti (25,18%), 174 maschi (56,50) e 134 femmine (43,50); età adolescenziale, 11-17 anni, 266 soggetti (21,75%), di cui 112 femmine (42,10%) e 154 maschi (57,90%).

<b>Tabella 2 – Distribuzione del campione per sesso ed età di esordio</b>						
<b>Età di esordio</b>	<b>Sesso</b>				<b>Totale</b>	
	<b>Maschi</b>		<b>Femmine</b>			
	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]
<b>0-2 anni</b>	242	(34,92) [58,03]	175	(33,02) [41,97]	417	(34,10) [100]
<b>3-5 anni</b>	123	(17,75) [53,02]	109	(20,57) [47,98]	232	(19,97) [100]
<b>6-10 anni</b>	174	(25,11) [56,50]	134	(25,28) [43,50]	308	(25,18) [100]
<b>11-17 anni</b>	154	(22,22) [57,90]	112	(21,13) [42,10]	266	(21,75) [100]
<b>Totale</b>	<b>693</b>	<b>(100)</b> <b>[56,66]</b>	<b>530</b>	<b>(100)</b> <b>[43,34]</b>	<b>1223</b>	<b>(100)</b> <b>[100]</b>

(%) % colonne, [%] % righe

L'età media all'intervento è di 23,4 anni per le femmine (range 1±59, DS 12,9) e 22,9 anni per i maschi (range 1±62, DS 13,3). Il tempo intercorso tra l'esordio delle crisi e l'intervento, che chiameremo impropriamente tempo di malattia, è, in media, di 17,3 anni (range 0±60, DS 12,1; mediana 15 anni), 17,6 anni per le femmine (range 0±49, DS 11,8) e 17,0 anni per i maschi (range 0±60, DS 12,4) (**Tabella 3**).

<b>Tabella 3 – Distribuzione per sesso di età all'intervento e durata esordio-intervento</b>				
		<b>Sesso</b>		
		<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	<b>Totale</b>
		N pz	N pz	
<b>Età all'intervento</b> (anni)	m (range)	22,9 (1±62)	23,4 (1±59)	23,1 (1±62)
	DS	13,3	12,9	13,2
	Me	22,0	22,0	22,0
<b>Tempo di malattia</b> (anni)	m (range)	17,0 (0±60)	17,6 (0±49)	17,3 (0±60)
	DS	12,4	11,8	12,1
	Me	14,0	16,0	15,0

m, media. DS, Deviazione Standard. Me, Mediana

## 4.2 Dati anamnestici rilevanti

### Convulsioni febbrili

Per quanto riguarda i dati anamnestici personali, 168/1223 pazienti (13,74%) hanno presentato convulsioni febbrili (CF), 47 complesse (CFC 3,84% del campione) e 121 semplici (CFS 9,89% del campione), distribuite per sesso come riportato in tabella (**Tabella 4**). L'86,36% dei pazienti (1055/1223) non ha manifestato CF.

È possibile che, come verrà spiegato di seguito per gli antecedenti, in alcuni casi la presenza di CF sia sottostimata nel campione.

<b>Tabella 4 – Distribuzione per sesso di convulsioni febbrili</b>				
<b>Convulsioni febbrili</b>		<b>Sesso</b>		<b>Totale</b>
		<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	
		N pz (%)	N pz (%)	N pz (%)
<b>SI</b>	<b>CFS</b>	59 (8,51)	62 (11,70)	121 (9,89)
	<b>CFC</b>	25 (3,61)	22 (4,15)	47 (3,84)
		}		168 (13,74)
<b>NO</b>		609 (87,88)	446 (84,15)	1055 (86,36)
<b>Totale</b>		<b>693 (100)</b>	<b>530 (100)</b>	<b>1223 (100)</b>

CFS Convulsioni Febbrili Semplici, CFC Convulsioni Febbrili Complesse

### Antecedenti

È stata poi valutata la presenza di antecedenti, cioè di eventi significativi, di diversa natura, precedenti l'esordio dell'epilessia e con una potenziale relazione causativa o favorente l'insorgenza della stessa ad ogni età. Gli eventi (85/1223 – 6,95%) sono stati suddivisi in eventi di tipo vascolare (18/85 – 20,22%), eventi di tipo infettivo (32/85 – 37,65%), eventi esterni (31/85 – 36,47%) ed eventi che abbiamo definito di tipo genetico, intendendo quelle condizioni costitutive legate alla presenza di altre patologie non neurologiche (4/85 – 4,70%). Nello studio sono stati considerati solo gli eventi certi e cioè quelli di cui è stato possibile reperire la documentazione clinica scritta o raccogliere un'anamnesi ragionevolmente accurata dal paziente e/o dai suoi accompagnatori. Dal momento che buona parte dei pazienti è arrivata alla consultazione in età adulta e che in molti casi non è stato possibile ripercorrere con sufficiente precisione la storia clinica del paziente e/o rivalutare la documentazione relativa ai primi anni di vita o di malattia, è possibile che la presenza di antecedenti nel nostro campione sia sottostimata. In ogni caso riteniamo che l'analisi di questa variabile possa comunque contribuire a delineare l'andamento clinico dei pazienti con antecedenti significativi. In generale, l'incidenza di antecedenti è complessivamente maggiore nei gruppi di esordio 6-10 anni e 11-17 anni. Gli antecedenti genetici sono

invariati ad ogni età, mentre gli antecedenti dovuti ad eventi esterni e a noxae infettive rispettano l'andamento complessivo degli antecedenti mostrando una lieve tendenza a crescere con l'aumentare dell'età. L'incidenza di antecedenti vascolari, invece, ha un andamento opposto, con incidenza maggiore nel gruppo 0-2 anni. Rispetto al sesso, si ha una sostanziale sovrapposizione di incidenza per quanto riguarda eventi infettivi e genetici, mentre gli eventi vascolari e gli esterni hanno una netta prevalenza nei maschi (Tabella 5).

<b>Tabella 5 – Antecedenti per sesso ed età di esordio</b>										
	<b>Antecedente</b>								<b>Totale</b>	
	<b>Esterno</b>		<b>Genetico</b>		<b>Infettivo</b>		<b>Vascolare</b>			
	N.	(%) [%]	N.	(%) [%]	N.	(%) [%]	N.	(%) [%]	N.	(%) [%]
<b>Esordio gruppi</b>										
<b>0-2 anni</b>	6	(19,35) [33,33]	1	(25) [5,56]	4	(12,50) [22,22]	7	(38,89) [38,89]	18	(21,18) [100]
<b>3-5 anni</b>	7	(22,58) [38,89]	1	(25) [5,56]	5	(15,63) [27,78]	5	(27,78) [27,78]	18	(21,18) [100]
<b>6-10 anni</b>	6	(19,35) [27,28]	1	(25) [4,54]	11	(34,38) [50]	4	(22,22) [18,18]	22	(25,88) [100]
<b>11-17 anni</b>	12	(38,72) [44,44]	1	(25) [3,71]	12	(37,50) [44,44]	2	(11,11) [7,41]	27	(31,76) [100]
<b>Sesso</b>										
<b>Femmine</b>	7	(22,86) [22,59]	2	(50) [6,45]	16	(50) [51,61]	6	(33,33) [19,35]	31	(36,47) [100]
<b>Maschi</b>	24	(77,14) [44,45]	2	(50) [3,70]	16	(50) [29,63]	12	(66,67) [22,22]	54	(63,53) [100]
<b>Totale</b>	<b>31</b>	<b>(100)</b> <b>[36,47]</b>	<b>4</b>	<b>(100)</b> <b>[4,70]</b>	<b>32</b>	<b>(100)</b> <b>[37,65]</b>	<b>18</b>	<b>(100)</b> <b>[21,18]</b>	<b>85</b>	<b>(100)</b> <b>[100]</b>
(%) % colonne, [%] % righe										

Il dettaglio degli eventi è riassunto nella **Tabella 6**.

<b>Tabella 6 – Antecedenti</b>	
<b>Vascolare</b>	<b>18</b>
Emorragia	
• emorragia intra-parenchimale	2
• emorragia intra-ventricolare/ventricolare	2
• emorragia subaracnoidea	1
• fissurazione aneurisma gigante arteria cerebrale media	1
• piastrinopenia	1
• infarto emorragico (per ECMO)	1
• EDAMS (encefalo-duro-aracnoido-mio-sinangiosi)	1
Ischemia	9
• ischemia ACM	
cardiopatia cianogena	1
altro	2
• sofferenza perinatale	5
• stenosi infundibolare polmonare	1
<b>Infettivo</b>	<b>32</b>
Encefalite	14
Meningite	11
Meningoencefalite	4
Proteus (ascesso)	1
Cisticercosi	1
CMV congenito	1
<b>Esterno</b>	<b>35</b>
Trauma cranico	26
Terapia oncologica	6
• radioterapia	
ependimoma anaplastico	1
• brachiterapia con radioisotopi	
astrocitoma differenziato II	1
• chemioterapia e trapianto	
leucemia linfatica acuta	1
• radioterapia e chemioterapia	
leucemia linfatica acuta	2
leucemia mieloide acuta (+ trapianto)	1
Terapia ormonale	
• pubertà precoce	1
Terapia immunosoppressiva	
• atresia vie biliari (trapianto di fegato)	1
Intervento chirurgico per megacolon	1
<b>Genetico</b>	<b>4</b>
Iperinsulinismo (crisi ipoglicemica)	1
Poliendocrinopatia autoimmune tipo I	1
Malformazioni multisistemiche	1
Sindrome di Imerlund Grasbeck	1
<b>Totale</b>	<b>85</b>



Gli eventi vascolari riportati sono per lo più eventi occorsi in epoca pre-perinatale. Dei 18 pazienti presenti in questo gruppo, 9 hanno presentato un evento di tipo ischemico: in 3/9 soggetti l'evento ha coinvolto in modo specifico l'arteria cerebrale media (ACM), due in epoca perinatale e uno intorno all'anno di età per una trombosi della ACM conseguente a cardiopatia cianogena congenita da trasposizione dei grossi vasi; in 5/9 casi è nota una sofferenza ipossico-ischemica pre-perinatale (uno per parto distocico, uno per morte del gemello in utero, gli altri per causa non meglio nota) con danno vascolare lievemente meno esteso; in 1/9, il danno ischemico, in sede insulare posteriore e opercolo-parietale inferiore sinistra, è imputabile a complicanza di intervento per stenosi infundibolare polmonare a pochi giorni di vita. In 9/18 soggetti, il danno vascolare è prevalentemente di natura emorragica: 2/9 pazienti hanno presentato un'emorragia intraparenchimale in regione temporo-parietale, uno a sinistra e uno a destra; 2/9 hanno presentato un'emorragia che ha coinvolto i ventricoli (emorragia ventricolare, talamica e parieto-occipitale sinistra; emorragia intraventricolare massiva); 1/9 un'emorragia subaracnoidea durante parto distocico con lesione occipito-parieto-temporale destra; 1/9 un'emorragia cerebrale per fissurazione di un aneurisma gigante della ACM; 1/9 un'emorragia posteriore per piastrinopenia indotta alla nascita da anticorpi anti piastrine materni; 1/9 ha presentato invece un infarto emorragico con conseguente emiatrofia emisferica destra come complicanza di ossigenazione extracorporea con circuito artero-venoso (ECMO) resa necessaria in corso di miocardite virale all'età di 2 anni. In un caso, la lesione vascolare è legata ad un intervento per EDAMS (encefalo-duro-aracnoido-mio-sinangiosi) con esito in ampia area malacica che interessa la metà posteriore dell'emisfero sinistro.

Per quanto riguarda gli antecedenti infettivi (32/85), in 15 casi si tratta di encefalite di natura virale, in 11 casi di meningite (in 2 casi di meningite purulenta) e in 4 casi di meningo-encefalite. Nei restanti 3 pazienti, invece, l'evento infettivo è costituito rispettivamente da: infezione congenita da citomegalovirus, ascesso da *Proteus* e cisticercosi. La maggior parte degli eventi si è verificata entro i primi 3 anni di vita (soprattutto nei primi mesi) e circa un terzo sono invece occorsi in età scolare.

Gli antecedenti che abbiamo definito esterni (31/85) sono costituiti per la maggior parte (26/31) da trauma cranico, generalmente commotivo. In 8/31 casi, invece, l'evento esterno è di origine iatrogena legato a chemio/radio/brachi terapia effettuata in età infantile per leucemia (4), ependimoma anaplastico (1), astrocitoma differenziato di grado II (1), oppure ad assunzione di terapia immunosoppressiva per trapianto di fegato in paziente con atresia delle vie biliari (1) o terapia ormonale per pubertà precoce (1). Abbiamo considerato iatrogeno anche l'intervento chirurgico per megacolon complicato da stato comatoso di 7 giorni, in quanto non strettamente descrivibile come evento vascolare o infettivo.

I 4 casi che abbiamo descritto come genetici in senso lato sono costituiti da pazienti affetti rispettivamente da: poliendocrinopatia autoimmune di tipo I, anomalie malformative multiple e multisistemiche (stenosi valvola polmonare e difetto inter atriale, ureterocele, criptorchidismo bilaterale), iperinsulinismo con crisi ipoglicemica alla nascita, sindrome di Imerslund Grasbeck (anemia meglloblastica familiare con malassorbimento selettivo di vitamina B12 e proteinuria).

### Frequenza critica

Per quanto riguarda la frequenza critica, abbiamo considerato tre classi:

- crisi giornaliere (pazienti con > 30 crisi /mese),
- settimanali (5-30 crisi /mese),
- mensili (1-4 crisi/mese, considerando appartenenti a questo gruppo anche l'esigua porzione di pazienti con crisi sporadiche, < 1 crisi /mese).

La maggior parte dei pazienti ha una frequenza critica quotidiana/pluriquotidiana, sia nella popolazione complessiva sia nei gruppi pesati per sesso, mentre la restante parte del campione è distribuita in modo pressoché omogeneo tra frequenza settimanale e mensile. I pazienti con crisi giornaliere sono 505/1223 (41,29%), il 39,25% dei maschi (272/693) e il 43,96% delle femmine (233/530); al gruppo con crisi settimanali appartengono 353/1223 soggetti (28,86%), di cui 209/693 maschi (30,16%) e 144/530 femmine (27,17%); i restanti 365/1223 (29,85% del campione), 212/693 maschi (30,59%) e 153/530 femmine (28,87%), presentano crisi mensili (**Tabella 7**).

<b>Tabella 7 – Frequenza critica all'intervento</b>						
<b>Frequenza critica</b>	<b>Sesso</b>				<b>Totale</b>	
	<b>Maschi</b>		<b>Femmine</b>			
	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]
<b>giornaliera</b>	272	(39,25) [53,86]	233	(43,96) [46,14]	505	(41,29) [100]
<b>settimanale</b>	209	(30,16) [59,21]	144	(27,17) [40,79]	353	(28,86) [100]
<b>mensile</b>	212	(30,59) [58,08]	153	(28,87) [41,92]	365	(29,85) [100]
<b>Totale</b>	<b>693</b>	<b>(100)</b> <b>[56,66]</b>	<b>530</b>	<b>(100)</b> <b>[43,34]</b>	<b>1223</b>	<b>(100)</b> <b>[100]</b>

(%) % colonne, [%] % righe

### 4.3 Indagini pre-chirurgiche

#### Neuroimaging e stereo-EEG

Posto che, come precedentemente dichiarato, tutti i pazienti hanno svolto l'iter pre-chirurgico in modo completo e approfondito, ai fini del presente studio abbiamo deciso di prendere in considerazione due aspetti: caratteristiche neuroradiologiche ed esecuzione o meno di stereo-EEG (**Tabella 8**).

La risonanza magnetica (RM) è risultata negativa in 123/1223 (10,06%), mentre in 1100 soggetti (89,94%) ha documentato alterazioni significative: in 833/1223 soggetti (68,11%), indicati come positivi, è stata documentata la presenza di un'unica lesione (malformativa, tumorale, etc.); in 137/1223 (11,20%) vi è evidenza di sclerosi temporale mesiale (MTS); e in 130/1223 (10,63%) la contemporanea presenza di due lesioni (double pathology). Più della metà dei pazienti, quindi, mostra una lesione ben definita alla RM, senza discrepanze significative tra i sessi: si nota una lieve prevalenza di RM positiva nei maschi e negativa nelle femmine e, sempre nelle femmine, una lieve prevalenza di double pathology e MTS rispetto alla popolazione maschile.

In merito alle indagini invasive, i pazienti in cui si è reso necessario effettuare stereo-EEG sono 388, circa il 31,72% del campione, di cui 216 maschi e 172 femmine. Il numero di maschi sottoposti a stereo-EEG è maggiore, in valore assoluto, rispetto al numero di femmine, ma all'interno dei due singoli gruppi, la percentuale di soggetti è sovrapponibile a quanto osservato come tendenza di tutta la popolazione (32,45% femmine, 31,27% maschi).

<b>Tabella 8 – Indagini pre-chirurgiche</b>						
	<b>Sesso</b>					
	<b>Maschi</b>		<b>Femmine</b>		<b>Totale</b>	
	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]
<b>MRI</b>						
<b>Negativa</b>	74	(10,68) [60,16]	49	(9,25) [39,84]	123	(10,06) [100]
<b>Positiva</b>	484	(69,84) [58,10]	349	(65,85) [41,90]	833	(68,11) [100]
<b>Double Pathology</b>	65	(9,38) [50]	65	(12,26) [50]	130	(10,63) [100]
<b>MTS</b>	70	(10,10) [51,10]	67	(12,64) [48,90]	137	(11,20) [100]
<b>SEEG</b>						
<b>SI</b>	216	(31,17) [55,67]	172	(32,45) [44,33]	388	(31,72) [100]
<b>NO</b>	477	(68,83) [57,13]	358	(67,55) [42,87]	835	(68,28) [100]
<b>Totale</b>	<b>693</b>	<b>(100)</b> <b>[56,66]</b>	<b>530</b>	<b>(100)</b> <b>[43,34]</b>	<b>1223</b>	<b>(100)</b> <b>[100]</b>
(%) % colonne, [%] % righe. MTS Sclerosi Temporale Mesiale						

#### Localizzazione della zona epilettogena

Per quanto riguarda la localizzazione della zona epilettogena (ZE), nel nostro campione essa è bilaterale in 9/1223 (0,74%), 4 maschi e 5 femmine, e monolaterale

nei restanti 1214 soggetti. Quando la ZE è monolaterale, la localizzazione è in emisfero destro nel 52,82% dei pazienti (646/1223) e in emisfero sinistro nel 46,44% dei casi (568/1223), con distribuzione pressochè omogenea tra i sessi. Distinguiamo, inoltre, i casi in cui è coinvolto un solo lobo e i casi di coinvolgimento multilobare, fino al coinvolgimento di un intero emisfero. I soggetti con coinvolgimento emisferico sono 43/1223 (3,56%), quelli con coinvolgimento multilobare 335/1223 (27,39%) e quelli con coinvolgimento unilobare 836/1223, pari al 68,35% del campione. La **Tabella 9** riassume la localizzazione della zona epilettogena nel campione, rispetto al lato interessato e al numero di lobi coinvolti.

<b>Tabella 9 – Localizzazione ZE</b>							
<b>Localizzazione ZE</b>		<b>Sesso</b>				<b>Totale</b>	
		<b>Maschi</b>		<b>Femmine</b>			
		N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]
<b>Destra</b>	<b>Uni</b>	244	(35,21) [57,82]	178	(33,55) [42,18]	422	(34,50) [100]
	<b>Multi</b>	107	(15,44) [54,04]	91	(17,17) [45,96]	198	(16,19) [100]
	<b>Emi</b>	15	(2,16) [57,69]	11	(1,87) [42,31]	26	(2,12) [100]
		366	(52,81) [56,66]	280	(52,83) [43,34]	646	(52,82) [100]
<b>Sinistra</b>	<b>Uni</b>	225	(32,47) [54,35]	189	(35,66) [45,65]	414	(33,85) [100]
	<b>Multi</b>	86	(12,41) [62,77]	51	(9,62) [37,23]	137	(11,20) [100]
	<b>Emi</b>	10	(1,44) [58,82]	7	(1,32) [41,18]	17	(1,39) [100]
		323	(46,61) [58,87]	245	(46,22) [43,13]	568	(46,44) [100]
<b>Bilaterale</b>		4	(0,58) [44,44]	5	(0,94) [55,56]	9	(0,74) [100]
<b>Totale</b>		<b>693</b>	<b>(100)</b> <b>[56,66]</b>	<b>530</b>	<b>(100)</b> <b>[43,34]</b>	<b>1223</b>	<b>(100)</b> <b>[100]</b>
(% ) % colonne, [% ] % righe							

Possiamo descrivere con maggior dettaglio i lobi coinvolti (**Tabella 10**).

In linea generale, il lobo maggiormente coinvolto nella genesi dell'epilessia è il lobo temporale: complessivamente ne osserviamo il coinvolgimento in più della metà dei casi di ZE monolaterale (812/1216, 354 femmine e 458 maschi), di cui 536 unilobari e 276 in associazione ad altri lobi, in particolare il lobo parietale e il lobo occipitale. Il secondo lobo per frequenza è il lobo frontale (384/1216, 167 femmine e 217 maschi): in 218 casi è coinvolto singolarmente, mentre in 166 casi è coinvolto in associazione con altri lobi, in particolare il lobo centrale. Seguono: il lobo parietale (252/1216, 102 femmine e 150 maschi), coinvolto singolarmente solo in 44 casi; il lobo occipitale (217/1216, 84 femmine, 133 maschi) coinvolto prevalentemente in associazione (205 casi, singolo in 12 casi); il lobo centrale (189/216, 84 femmine e 105 maschi), unico lobo interessato in 24 casi; e l'insula, in 99/1216 casi (46 femmine, 53 maschi), coinvolto generalmente in quadri multilobari.

Va segnalato che in 84/1223 pazienti (6,87%) la porzione di parenchima sottoposta ad intervento chirurgico differisce da quella della zona epilettogena,

<b>Tabella 10 – Lobi zona epilettogena</b>	
<b>Bilaterali</b>	<b>9 (0,74%)</b>
• TT	2
• TTFF	5
• TTPPCFF	1
• FF	1
<b>Monolaterali</b>	<b>1214 (99,96%)</b>
<b>Unilobari</b>	<b>836 (68,35%)</b>
• Temporali (T)	536
• Frontali (F)	218
• Parietale (P)	44
• Centrale (C)	24
• Occipitale (O)	12
• Insula (I)	2
<b>Multilobari</b>	<b>335 (27,39%)</b>
• TOP	76
• TO	61
• TP	17
• TF	15
• TCF	13
• TI	8
• TFI	6
• TPCFI	6
• TPCI	4
• TC	4
• TPC	3
• TCFI	3
• TPCF	3
• TPI	3
• TOPC	3
• TOPI	2
• TPF	2
• TCI	2
• TOPF	1
• TOPCF	1
• CF	40
• PCF	13
• CFI	11
• FI	5
• OPCF	2
• PCFI	2
• OP	16
• PC	10
• PI	1
• CI	2
<b>Emisferici</b>	<b>43 (3,56%)</b>
• TOPCFI	43
<b>Totale</b>	<b>1223 (100)</b>

per decisione del neurologo dopo le indagini pre-chirurgiche, per difficoltà tecniche nell'esecuzione dell'intervento, per impossibilità a resecare tutta la ZE nei casi, per esempio, di coinvolgimento di zone eloquenti o nei casi bilaterali (**Tabella 11**).

<b>Tabella 11 – Confronto localizzazione ZE e localizzazione intervento</b>						
<b>Localizzazione</b>	<b>Sesso</b>					
	<b>Maschi</b>		<b>Femmine</b>		<b>Totale</b>	
	<b>ZE</b>	<b>ZI</b>	<b>ZE</b>	<b>ZI</b>	<b>ZE</b>	<b>ZI</b>
	<i>N pz</i> (%)	<i>N pz</i> (%)	<i>N pz</i> (%)	<i>N pz</i> (%)	<i>N pz</i> (%)	<i>N pz</i> (%)
<b>Bilaterale</b>	4 (0,58)	-	5 (0,94)	-	9 (0,74)	-
<b>Destra</b>	366 (52,81)	369 (53,25)	280 (52,83)	284 (53,59)	646 (52,82)	653 (53,39)
C	8	7	4	4	12	11
Emi	15	15	11	10	26	25
F	77	81	37	45	114	126
I	1	1	-	-	1	1
Multi	107	104	91	84	198	186
O	1	2	2	2	3	4
P	12	13	10	12	22	25
T	145	146	125	127	270	272
<b>Sinistra</b>	323 (46,61)	324 (46,75)	245 (46,23)	246 (46,41)	568 (46,44)	570 (46,61)
C	7	7	5	5	12	12
Emi	10	10	7	7	17	17
F	54	61	50	50	104	111
I	1	1	-	1	1	1
Multi	86	72	51	46	137	118
O	4	4	5	5	9	9
P	11	13	11	11	21	21
T	150	156	116	121	265	276
<b>Totale</b>	<b>693 (100)</b>		<b>530 (100)</b>		<b>1223 (100)</b>	
(% ) % colonne. ZE zona epilettogena, ZI zona intervento. Emi, interessamento emisfero. Multi, interessamento multilobare						

#### 4.4 Caratteristiche istologiche del campione

In merito all'eziologia dell'epilessia nel nostro campione, e quindi alla natura della lesione sottostante analizzata con adeguate metodiche immunologiche ed immunoistochimiche dopo l'intervento, possiamo suddividere la popolazione in 5 grandi gruppi sulla base della lesione principale riscontrata. Per convenzione, abbiamo ritenuto opportuno considerare come patologia principale la neoplasia, laddove presente, e descriverla come prima patologia nei casi di associazione con altri tipi istologici presenti nel campione (malformazioni e sclerosi temporale mesiale, indicata con MTS); seguono, in ordine, malformazioni, flogosi, MTS e i casi con istologia negativa, definiti criptogenetici. Perciò, per esempio, l'associazione tra neoplasia e malformazione verrà descritta solo nel gruppo dei tumori e nella categoria MTS compariranno solo i casi di MTS "pura".

I 5 gruppi sono così formati:

1) Neoplasie gliali di basso grado, 289/1223 (116 maschi e 173 femmine) di cui:

- 203 (70,24%) come singola lesione
- 67 (23,18%) associati a malformazione (prevalentemente displasia corticale focale archi/citoarchitetturale, FCD di tipo I)
- 12 (4,15%) associati a MTS
- 7 (2,42%) associati a malformazione e MTS.

Istologicamente si distinguono:

- 139 gangliogliomi
- 91 disembrioepiteliomi (DNT)
- 59 tumori che abbiamo genericamente classificato come "altro"
  - 21 astrocitomi pilocitici di grado I
  - 2 astrocitomi diffusi e 1 astroblastoma
  - 3 oligoastrocitomi di grado II
  - 12 oligodendrogliomi di grado II
  - 11 xantoastrocitomi plomorfi di grado II
  - 4 meningiomi
  - 1 papilloma dei plessi corioidei



- 1 neurocitoma
  - 1 teratoma
  - 1 schwannoma
  - 1 cisti epidermoide.
- 2) Malformazioni, principalmente anomalie di sviluppo corticale, 552/1223 (301 maschi e 251 femmine) di cui:
- 441 (79,89%) come singola lesione
  - 103 (18,66%) associate a MTS
  - 8 (1,45%) associate a flogosi.
- Istologicamente si distinguono:
- 242 FCD (displasia corticale focale) di tipo II con neuroni dismorfici (Taylor)
  - 168 FCD tipo I, cioè displasie con alterazioni architetturali della corteccia con/senza neuroni giganti ma non dismorfici
    - 141 architetturali
    - 27 citoarchitetturali
  - 38 tubercoli associati a diagnosi di sclerosi tuberosa (TSC)
  - 104 malformazioni che abbiamo genericamente classificato come “altro”
    - 32 eterotopie periventricolari (2 associate a polimicrogiria, 1 associata ad amartoma e 13 a MTS)
    - 16 polimicrogirie
    - 4 eterotopie laminari
    - 5 emimegalencefalie
    - 25 amartomi (9 associati a MTS)
    - 12 cavernomi
    - 9 malformazioni in sindrome di Sturge-Weber
    - 1 cisti non altrimenti specificata.
- 3) Esiti di processi infettivi/infiammatori pregressi (che chiameremo genericamente flogosi), 85/1223 (51 maschi e 34 femmine) di cui:
- 80 (94,12%) come singola lesione
  - 5 (5,88%) associati a MTS.

Istologicamente si distinguono:

- 65 esiti cicatriziali
- 6 ulegirie
- 14 esiti infimattori
  - 11 quadri compatibili con encefalite cronica
  - 3 quadri di degenerazione infiammatoria.

4) Sclerosi Temporale Mesiale (MTS) 156/1223 (81 maschi e 75 femmine)

5) Istologia negativa (criptogenetici) 141/1223 (87 maschi, 54 femmine).

In **Tabella 12** è riassunta la distribuzione del campione in base alla patologia principale, nel campione totale e tra i due sessi. In **Tabella 13** è riassunta la presenza o meno di patologie associate come precedentemente spiegato.

<b>Tabella 12– Istologia</b>						
<b>Istopatologia</b>	<b>Sesso</b>				<b>Totale</b>	
	<b>Maschi</b>		<b>Femmine</b>			
	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]
<b>Tumori</b>	173	(24,96) [59,86]	116	(21,89) [40,14]	289	(23,63) [100]
<b>Malformazioni</b>	301	(43,43) [54,53]	251	(47,36) [45,47]	552	(45,13) [100]
<b>Flogosi</b>	51	(7,36) [60]	34	(6,42) [40]	85	(6,95) [100]
<b>MTS</b>	81	(11,96) [51,92]	75	(14,15) [48,08]	156	(21,7) [100]
<b>Criptogenetici</b>	87	(12,55) [61,70]	54	(10,19) [38,30]	141	(11,53) [100]
<b>Totale</b>	<b>693</b>	<b>(100)</b> <b>[56,66]</b>	<b>530</b>	<b>(100)</b> <b>[43,34]</b>	<b>1223</b>	<b>(100)</b> <b>[100]</b>

(%) % colonne, [%] % righe. MTS Sclerosi Temporale Mesiale

<b>Tabella 13 – Istologia</b>						
<b>Patologia principale</b>	<b>Associazione con altra patologia</b>				<b>Totale</b>	
	<b>Sì</b>		<b>No</b>			
	N pz	[%]	N pz	[%]	N pz	[%]
<b>Tumori</b>	86	[29,76]	203	[70,24]	289	[100]
<b>Malformazioni</b>	111	[20,11]	441	[79,89]	552	[100]
<b>Flogosi</b>	5	[5,88]	80	[94,12]	85	[100]
<b>MTS</b>	0	[0]	156	[100]	156	[100]
<b>Criptogenetici</b>	0	[0]	141	[100]	141	[100]
<b>Totale</b>	<b>202</b>	<b>[16,52]</b>	<b>1021</b>	<b>[83,48]</b>	<b>1223</b>	<b>[100]</b>

[%] % righe. MTS Sclerosi Temporale Mesiale

## 4.5 Valutazione di outcome

### Outcome clinico

In merito all'outcome, 891/1223 pazienti (72,85% del campione; 73,30% maschi e 72,64% femmine) sono in classe di Engel I, cioè completamente liberi da crisi, in particolare: 686 pazienti (56,09%) sono liberi da crisi dall'intervento (IA); 70 (5,72%) hanno presentato, dall'intervento, solo episodi di aura (IB); 76 (6,21%) hanno presentato alcune crisi dopo la chirurgica ma sono liberi da crisi da almeno 2 anni (IC); 59 (4,82%), hanno presentato crisi generalizzate atipiche unicamente in seguito alla sospensione dei farmaci antiepilettici (ID).

I pazienti in classe II (rare crisi) sono 129/1223 (10,55%): fanno parte di questo gruppo pazienti rimasti liberi da crisi per un periodo dopo l'intervento ma che allo stato attuale presentano ancora rare crisi; pazienti che non sono completamente guariti dopo l'intervento continuando a sperimentare crisi, seppur rare; pazienti con alcune crisi dopo chirurgia ma con crisi rare da almeno 2 anni; e pazienti con crisi solo notturne, senza un impatto significativo sulla qualità della vita.

I pazienti, invece, che hanno sperimentato una marcata riduzione della frequenza critica o che hanno presentato prolungati intervalli liberi da crisi lungo il follow-up, sono classificati in classe III e nel nostro campione sono 97/1223 (7,93%).

I soggetti che mostrano un miglioramento non significativo della frequenza delle crisi, nessun miglioramento o un peggioramento, sono in classe IV, 105/1223 (8,59%). In questo gruppo si riscontra la maggior differenza tra i due sessi (quasi 3 punti percentuali) e una prevalenza della popolazione femminile (7,36% dei maschi e 10,19% femmine). Segnaliamo che 1/1223 soggetti (0,08%) è deceduto 3 giorni dopo l'intervento per meningite meningococcica. Ai fini della nostra analisi, il soggetto verrà considerato come appartenente alla classe IV.

I dati di outcome al momento della valutazione del campione, corrispondenti alla classe in cui si trova il paziente al momento dell'ultima visita di follow-up, sono riassunti in **Tabella 14**.

<b>Tabella 14– Outcome</b>							
<b>Classi di Engel</b>		<b>Sesso</b>				<b>Totale</b>	
		<b>Maschi</b>		<b>Femmine</b>			
		N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]
<i>Class I Seizure-free</i>	<b>Ia</b>	387	(55,84) [56,41]	299	(56,42) [43,59]	686	(56,09) [100]
	<b>Ib</b>	34	(4,91) [48,57]	36	(6,67) [51,43]	70	(5,72) [100]
	<b>Ic</b>	52	(7,50) [68,42]	24	(4,53) [31,58]	76	(6,21) [100]
	<b>Id</b>	35	(5,05) [59,32]	24	(4,53) [40,68]	59	(4,82) [100]
	<b>I</b>	508	(73,30) [57,01]	383	(72,64) [42,99]	891	(72,85) [100]
<i>Class II Rare seizures (almost seizures free)</i>	<b>II</b>	76	(10,97) [58,91]	53	(10,00) [41,09]	129	(10,55) [100]

<i>Class III</i> <i>Worthwhile improvement</i>	<b>III</b>	58	(8,37) [59,79]	39	(7,36) [40,21]	97	(7,93) [100]
<i>Class IV</i> <i>Not worthwhile improvement</i>	<b>IV</b>	51	(7,36) [48,57]	54	(10,19) [51,43]	105	(8,59) [100]
	<b>D</b>	-		1	(0,19)	1	(0,08)
	<b>IV</b>	51	(7,36) [48,11]	55	(10,37) [51,89]	106	(8,67) [100]
<b>Totale</b>		<b>693</b>	<b>(100)</b> <b>[56,66]</b>	<b>530</b>	<b>(100)</b> <b>[43,34]</b>	<b>1223</b>	<b>(100)</b> <b>[100]</b>
(% ) % colonne, [% ] % righe. MTS Sclerosi Temporale Mesiale. D, decesso							

### Terapia farmacologica

Un'altra variabile che abbiamo considerato è l'assunzione di terapia antiepilettica (AEDs) al momento dell'ultima visita di follow-up: la terapia risulta completamente sospesa in 424/1223 pazienti (234 maschi e 190 femmine), in scalo in 315/1223 pazienti (187 maschi e 128 femmine), in atto in 447/1223 pazienti (250 maschi e 197 femmine) e ricominciata/in aumento in 36 pazienti (22 maschi e 14 femmine).

Il 34,67% dei soggetti, quindi, sospende la terapia nel corso del follow-up, il 25,76% dei pazienti è in corso di riduzione e il 36,55% continua ad assumere almeno un farmaco AEDs. Abbiamo considerato appartenenti a questo gruppo ("in atto") i pazienti che non raggiungono un buon controllo critico nei tempi previsti nei quali si ha la necessità di mantenere più a lungo la terapia stabile, ma anche i pazienti che, al momento dello studio, sono ad un anno di follow-up: ricordiamo infatti che nei pazienti adulti si procede ad iniziare la sospensione della terapia 2 anni dopo l'intervento e il nostro campione comprende pazienti alla fine del primo anno di follow-up, nei quali, quindi, la sospensione non è ancora possibile rispetto al planning delle visite. Altri motivi di mantenimento della terapia possono essere, per esempio, la prudenza del neurologo in alcuni casi particolari o la necessità di mantenere una minima dose di AED come stabilizzante dell'umore, oppure la scelta del paziente stesso che "si sente più sicuro" a proseguire nell'assunzione di una minima dose di farmaco anche dopo anni di benessere. In queste ultima due circostanze i pazienti che hanno comunque

iniziato a scalare la dose di AED rispetto alla dose pre-intervento sono stati considerati come appartenenti alla classe “in sospensione”. In base ai nostri dati, solo il 2,94% dei casi oggetto di studio ha necessitato di un aumento della terapia nel corso del follow-up (**Tabella 15**).

<b>Tabella 15 – Terapia</b>						
<b>Terapia</b>	<b>Sesso</b>				<b>Totale</b>	
	<b>Maschi</b>		<b>Femmine</b>			
	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]	N pz	(%) [%]
<b>Sospesa</b>	234	(33,77) [55,19]	190	(35,85) [44,81]	424	(34,67) [100]
<b>In scalo</b>	187	(26,98) [59,31]	128	(24,15) [40,63]	315	(25,76) [100]
<b>In atto</b>	250	(36,08) [55,93]	197	(37,17) [44,07]	447	(36,55) [100]
<b>In salita</b>	22	(3,17) [61,11]	14	(2,64) [38,89]	36	(2,94) [100]
<b>Decesso</b>			1	0,19	1	
<b>Totale</b>	<b>693</b>	<b>(100)</b> <b>[56,66]</b>	<b>530</b>	<b>(100)</b> <b>[43,34]</b>	<b>1223</b>	<b>(100)</b> <b>[100]</b>
(% ) % colonne, [% ] % righe						

## 5. RISULTATI

---

Stante la numerosità della casistica oggetto di studio e la quantità di dati che è possibile analizzare, si è convenuto, ai fini del presente lavoro, di scegliere come end-point (variabile dipendente) l'esito dell'intervento chirurgico espresso nelle classi di Engel e di utilizzare un tipo di analisi che ci permettesse di valutare il comportamento delle variabili (covariate o variabili categoriche) e la loro significatività rispetto all'outcome. Per rendere più efficace l'analisi del campione in quest'ottica, è stato deciso di sintetizzare la variabile dipendente in due classi finali: la classe I che è esattamente sovrapponibile alla prima della classificazione di Engel (Ia, Ib, Ic, Id) e la classe non-I che comprende invece le classi II, III, IV, semplificazione già utilizzata anche in precedenti lavori di letteratura (per esempio, Cossu, et al. 2013).

Innanzitutto, è stata eseguita un'analisi logistica binaria ed è stato valutato l'Odds Ratio (OR) per ciascuna variabile categorica, cioè il rischio relativo di andare incontro ad un outcome negativo (classe non-I) rispetto a quello delle altre categorie presenti nella medesima variabile. Sinteticamente ricordiamo che: se  $OR = 1$ , tra le due categorie confrontate non vi è differenza di rischio; se  $OR > 1$ , il rischio di andare incontro ad un outcome negativo della categoria esaminata è maggiore rispetto alla categoria presa come confronto; se invece  $OR < 1$ , la categoria esaminata è associata ad un minor rischio di outcome negativo. L'intervallo di confidenza (CI) di OR è al 95%. Un CI di OR al 95% identifica un range di valori che con una attendibilità pari al 95% contiene anche il valore 'reale' calcolato e consente di verificare la significatività statistica dei risultati: se 95% CI di OR contiene il valore 1, l'ipotesi nulla viene soddisfatta; se invece tutto il range del CI di OR non contiene il valore 1, l'ipotesi nulla viene rifiutata e il risultato viene definito significativo.

Prima di presentare i risultati dell'analisi statistica, riassumiamo il comportamento di ciascuna variabile rispetto all'outcome.

<b>Tabella 16</b> – Descrizione delle variabili demografiche e dei dati anamnestici							
		<b>Outcome</b>					
		<b>I</b>		<b>non-I</b>		<b>Totale</b>	
		<b>N pz</b>	<b>[%]</b>	<b>N pz</b>	<b>[%]</b>		
<b>Genere</b>	<b>Femmine</b>	383	[72,3]	147	[27,7]	530	[100]
	<b>Maschi</b>	508	[73,3]	185	[26,7]	693	[100]
<b>Età di esordio</b>	<b>0-2 anni</b>	290	[69,5]	127	[30,5]	417	[100]
	<b>3-5 anni</b>	164	[70,7]	68	[29,3]	232	[100]
	<b>6-10 anni</b>	241	[78,2]	67	[21,8]	308	[100]
	<b>11-17 anni</b>	196	[73,7]	70	[26,3]	266	[100]
<b>Frequenza critica</b>	<b>Giornaliera</b>	339	[67,1]	166	[32,9]	505	[100]
	<b>Settimanale</b>	265	[75,1]	88	[24,9]	352	[100]
	<b>Mensile</b>	287	[78,6]	78	[21,4]	365	[100]
<b>CF</b>	<b>non CF</b>	746	[70,7]	309	[29,3]	1055	[100]
	<b>CFC</b>	42	[89,4]	5	[10,6]	47	[100]
	<b>CFS</b>	103	[85,1]	18	[14,9]	121	[100]
<b>Antecedenti</b>	<b>Esterno</b>	16	[51,6]	15	[48,4]	31	[100]
	<b>Genetico</b>	2	[50]	2	[50]	4	[100]
	<b>Infettivo</b>	17	[53,1]	15	[46,9]	32	[100]
	<b>Vascolare</b>	8	[44,4]	10	[55,6]	18	[100]
	<b>Nessuno</b>	848	[74,5]	290	[25,5]	1138	[100]

[%] % di riga. CF, Convulsioni Febrili

La **Tabella 16** descrive l'andamento dell'outcome per quanto riguarda le variabili che descrivono le caratteristiche demografiche del campione e i dati raccolti durante l'anamnesi (antecedenti, convulsioni febbrili, frequenza critica). In riferimento al sesso, non c'è sostanzialmente differenza tra i generi rispetto alla possibilità di un buon outcome. Per quanto riguarda l'età di esordio, nel nostro campione sembrano avere prognosi lievemente migliore i pazienti con esordio in età scolare (6-10 anni). Rispetto alla frequenza delle crisi, sembra esserci un esito progressivamente migliore dai soggetti con crisi giornaliere a quelli con crisi mensili. Le crisi febbrili, invece, sia semplici che complesse, sembrano correlare con una buona prognosi più di quanto atteso per i pazienti che non hanno sofferto di convulsioni febbrili, mentre i soggetti che hanno avuto qualche antecedente si distribuiscono sostanzialmente metà in outcome I e metà in outcome non-I, a differenza dei soggetti che non riferiscono antecedenti significativi (in questo caso il 75% dei pazienti ha un buon outcome).



<b>Tabella 17</b> – Descrizione di indagini e valutazioni pre-chirurgiche							
		<b>Outcome</b>					
		<b>I</b>		<b>non-I</b>		<b>Totale</b>	
		<b>N pz</b>	<b>[%]</b>	<b>N pz</b>	<b>[%]</b>		
<b>RM</b>	<b>Positiva</b>	600	[72]	233	[28]	833	[100]
	<b>MTS</b>	120	[88]	17	[12]	137	[100]
	<b>Double pathology</b>	113	[87]	17	[13]	130	[100]
	<b>Negativa</b>	58	[47]	65	[53]	123	[100]
<b>SEEG</b>	<b>non SEEG</b>	669	[80,1]	166	[19,9]	835	[100]
	<b>SEEG</b>	222	[57,2]	166	[42,8]	388	[100]
<b>Lato</b>	<b>Sinistro</b>	418	[73,3]	152	[26,7]	570	[100]
	<b>Destro</b>	473	[72,4]	180	[27,6]	653	[100]
<b>ZE</b>	<b>ZE temporale</b>	453	[84,5]	83	[15,5]	536	[100]
	<b>ZE frontale</b>	160	[73,4]	58	[26,6]	218	[100]
	<b>ZE altri lobi</b>	63	[76,8]	19	[23,2]	82	[100]
	<b>ZE lobi multipli</b>	215	[55,6]	172	[44,4]	387	[100]
<b>ZI</b>	<b>Temporale</b>	456	[82,9]	94	[17,1]	550	[100]
	<b>Frontale</b>	161	[67,9]	76	[32,1]	237	[100]
	<b>altri lobi</b>	64	[72,7]	24	[27,3]	88	[100]
	<b>lobi multipli</b>	210	[60,3]	138	[39,7]	348	[100]

[%] % di riga. RM, Risonanza Magnetica. MTS, Sclerosi Temporale Mesiale. SEEG, stereo-EEG. ZE, Zona Epilettogena. ZI, Zona Intervento

La **Tabella 17** riassume i dati relativi alle indagini pre-intervento: dal punto di vista neuroradiologico, la prognosi è migliore quando vi è evidenza di sclerosi temporale mesiale e di double pathology; nel caso di RM negativa, le possibilità di outcome I sono molto più ridotte (43%). La percentuale di pazienti sottoposti a stereo-EEG che si trova in classe I è nettamente inferiore rispetto alla quella dei pazienti non sottoposti a indagini invasive. Rispetto al lato della zona epilettogena (ZE), non vi è differenza di outcome tra destra e sinistra. La variabile della ZE è stata semplificata in 4 categorie, utilizzate anche per descrivere la zona di intervento: abbiamo analizzato singolarmente il lobo temporale e il lobo frontale e, in una categoria separata, l'insieme degli altri quattro lobi singoli; la quarta categoria (lobi multipli) raggruppa i pazienti con ZE multilobare, emisferica e bilaterale. Dai dati emerge che ZE e intervento in sede temporale correlano con maggiori possibilità di outcome I, mentre l'interessamento di più lobi insieme dà minori probabilità di ottenere un soddisfacente controllo delle crisi.

<b>Tabella 18 – Descrizione del tempo intercorso tra esordio e intervento</b>							
		<b>Outcome</b>					
		<b>I</b>		<b>non-I</b>		<b>Totale</b>	
		<b>N pz</b>	<b>[%]</b>	<b>N pz</b>	<b>[%]</b>		
<b>Durata di malattia</b>	<b>I</b>	273	[79,8]	69	[20,2]	342	[100]
	<b>II</b>	202	[73,2]	74	[26,8]	276	[100]
	<b>III</b>	218	[68,3]	101	[31,7]	319	[100]
	<b>IV</b>	198	[69,2]	88	[30,8]	286	[100]
[%] % di riga							

In merito al tempo intercorso tra l'esordio dell'epilessia e l'intervento (**Tabella 18**), abbiamo considerato quattro categorie di durata sulla base della distribuzione concreta dei pazienti del campione in quattro quartili: indicativamente, il I quartile indica una durata di malattia di circa 6 anni, il II di 7-15 anni, il III di 16-26 anni e il IV maggiore di 26 anni. Le percentuali di outcome non-I aumentano dal I al IV quartile, indicando quindi una prognosi peggiore per i pazienti operati a una distanza maggiore dall'esordio dell'epilessia.

<b>Tabella 19 – Istologia</b>							
		<b>Outcome</b>					
		<b>I</b>		<b>non-I</b>		<b>Totale</b>	
		<b>N pz</b>	<b>[%]</b>	<b>N pz</b>	<b>[%]</b>		
<b>Tipo</b>	<b>CRIPTO</b>	72	[51,1]	69	[48,9]	141	[100]
	<b>FLOGOSI</b>	41	[48,2]	44	[51,8]	85	[100]
	<b>MALFORMAZIONE</b>	393	[71,2]	159	[28,8]	552	[100]
	<b>MTS</b>	138	[88,5]	18	[11,5]	156	[100]
	<b>TUMORI</b>	247	[85,5]	42	[14,5]	289	[100]
	<b>Pure</b>	725	[71,0]	147	[29,6]	872	[100]
<b>Associate</b>	166	[82,2]	36	[17,8]	202	[100]	
[%] % di riga. MTS, Sclerosi Temporale Mesiale.							

Per quanto riguarda le caratteristiche istopatologiche del campione (**Tabella 19**), le patologie associate sembrano essere protettive e cioè avere un esito post-chirurgico migliore rispetto a quello delle patologie pure; come verrà discusso in seguito, questo

potrebbe essere un effetto di confondimento. Le patologie con migliori percentuali di successo sono la sclerosi temporale mesiale e i tumori; gli esiti di flogosi e le istologie negative (criptogenetici) hanno prognosi peggiore, con una percentuale di soggetti con outcome non-I pari rispettivamente al 48,9% e al 51,8%.

<b>Tabella 20 – Terapia</b>						
	<b>Outcome</b>				<b>Totale</b>	
	<b>I</b>		<b>non-I</b>			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
<b>In atto</b>	146	[32,7]	301	[67,3]	447	[100]
<b>In salita</b>	14	[38,9]	22	[61,1]	36	[100]
<b>In scalo</b>	308	[97,8]	7	[2,2]	315	[100]
<b>Sospesa</b>	423	[99,8]	1	[0,2]	424	[100]

[%] % di riga

Un dato interessante riguarda la sospensione della terapia dopo l'intervento. Come si vede dai dati riassunti in **Tabella 20**, la maggior parte dei pazienti che sospende la terapia o la riduce nel corso del follow-up post-chirurgico è in classe I di outcome I: sono cioè soggetti che ottengono la libertà dalle crisi. I pazienti invece che in corso di follow-up mantengono la terapia o hanno necessità di aumentarla/modificarla dopo un primo tentativo di scalo o cambiamento, sono soprattutto i pazienti che hanno un outcome chirurgico in classe II-III-IV di Engel. Questo significa che, dopo l'intervento, la maggior parte dei pazienti non solo può raggiungere il completo controllo delle crisi ma può anche ridurre con successo i farmaci antiepilettici, fino alla completa sospensione della terapia, sotto stretto controllo medico.

Di seguito vengono presentati i risultati dell'analisi univariata e la significatività statistica di ciascuna delle variabili valutate.

Sesso

Come abbiamo visto, la percentuale di pazienti in classe I è circa il 70% nei due gruppi.

	Outcome				Totale	
	I		non-I			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
<b>Femmine</b>	383	[72,3]	147	[27,7]	530	[100]
<b>Maschi</b>	508	[73,3]	185	[26,7]	693	[100]

Tra le due categorie, non si riscontrano differenze statistiche: infatti l'Odds Ratio [Exp(B)] dei maschi rispetto alle femmine, cioè il rischio relativo di andare incontro ad outcome negativo, è prossimo a 1 (0,949), con 95% CI 0,736-1,223.

Età di esordio

Circa il 70% dei pazienti con esordio di epilessia in età precoce (0-2 anni) ha un outcome positivo e questo è valido anche per i pazienti con esordio in età prescolare (3-5 anni) e adolescenziale (11-17 anni); la percentuale di outcome I, invece, è lievemente maggiore (il 78%) per i pazienti con esordio in età scolare (6-10 anni).

	Outcome				Totale	
	I		non-I			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
<b>0-2 anni</b>	290	[69,5]	127	[30,5]	417	[100]
<b>3-5 anni</b>	164	[70,7]	68	[29,3]	232	[100]
<b>6-10 anni</b>	241	[78,2]	67	[21,8]	308	[100]
<b>11-17 anni</b>	196	[73,7]	70	[26,3]	266	[100]

Valutando l'età di esordio come variabile lineare e l'outcome con le classi di Engel per esteso, non si riscontra una significatività statistica per questo dato ( $p = 0,136$ ).

Convulsioni febbrili

Le convulsioni febbrili (CF), sia semplici (CFS) che complesse (CFC) sembrano essere in qualche modo protettive rispetto ad un outcome negativo: in classe I è

rappresentato circa il 71% dei pazienti che non hanno presentato CF contro più dell'85% di quelli che ne hanno sofferto.

	Outcome				Totale	
	I		non-I			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
<b>non-CF</b>	746	[70,7]	309	[29,3]	1055	[100]
<b>CFC</b>	42	[89,4]	5	[10,6]	47	[100]
<b>CFS</b>	103	[85,1]	18	[14,9]	121	[100]

L'analisi conferma che il rischio relativo dei pazienti con CFC rispetto a quelli non-CF è 0,287 con 95% CI di OR 0,113-0,733,  $p = 0,009$ , e cioè significativamente inferiore, e ancora più significativo è l'OR dei pazienti con CFS (OR 0,422, 95% CI 0,251-0,708,  $p = 0,001$ ).

#### Frequenza critica

La percentuale di pazienti con frequenza critica quotidiana/pluriquotidiana rappresentata in classe non-I è lievemente superiore alla percentuale di pazienti delle altre due categorie. Questo potrebbe significare che una maggior frequenza critica espone ad un rischio maggiore di esito negativo.

	Outcome				Totale	
	I		non-I			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
<b>giornaliere</b>	339	[67,1]	166	[32,9]	505	[100]
<b>settimanali</b>	265	[75,1]	88	[24,9]	352	[100]
<b>mensili</b>	287	[78,6]	78	[21,4]	365	[100]

L'analisi di regressione conferma il dato: i pazienti con crisi mensili hanno un rischio relativo inferiore di outcome non-I rispetto ai pazienti con crisi pluriquotidiane (OR 0,555, 95% CI 0,406-0,758 con  $p < 0,001$ ), e lo stesso vale per i pazienti con crisi settimanali di 0,678, 95% CI 0,500-0,919 con  $p = 0,012$ .

Durata di malattia

Come già specificato nell'Analisi del campione, abbiamo impropriamente chiamato durata di malattia il tempo intercorso tra l'esordio dell'epilessia e l'intervento. Dal I al IV quartile, la percentuale di pazienti in outcome non-I tende ad aumentare: i pazienti cioè con durata di malattia maggiore hanno minori probabilità di ottenere una completa libertà dalle crisi.

	Outcome				Totale	
	I		non-I			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
I	273	[79,8]	69	[20,2]	342	[100]
II	202	[73,2]	74	[26,8]	276	[100]
III	218	[68,3]	101	[31,7]	319	[100]
IV	198	[69,2]	88	[30,8]	286	[100]

Il calcolo dell'OR conferma la significatività statistica di questa tendenza, in particolare per i quartili III e IV: i pazienti, cioè, che hanno una durata di malattia superiore ai 15 anni e, ancora di più, quelli con una durata di malattia superiore ai 26 anni, hanno un rischio aumentato di outcome non-I rispetto ai pazienti con durata di malattia inferiore. In dettaglio:

- Exp(B) II 1,449 con 95% CI di OR 0,996-2,109 (dal momento che l'intervallo di confidenza comprende il valore 1, la significatività è ai limiti,  $p = 0,052$ )
- Exp(B) III 1,833 con 95% CI di OR 1,286-2,612,  $p = 0,001$
- Exp(B) IV 1,758 con 95% CI di OR 1,221-2,532,  $p = 0,002$ .

Istologia

Per quanto riguarda le patologie principali riscontrate nel campione all'analisi istologica del tessuto resecato, dei 5 gruppi individuati, i gruppi a prognosi peggiore sono i criptogenetici e gli esiti flogistici. Gli altri tre gruppi patologici hanno invece una prognosi migliore: le sclerosi temporali mesiali (MTS) hanno il maggior numero di successi (88,5% in classe I e 11,5% in classe non-I), i tumori hanno esito positivo nell'85,5% dei casi e le malformazioni nel 71,2%.

	Outcome				Totale	
	I		non-I			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
<b>CRIPTO</b>	72	[51,1]	69	[48,9]	141	[100]
<b>FLOGOSI</b>	41	[48,2]	44	[51,8]	85	[100]
<b>MALFORMAZIONE</b>	393	[71,2]	159	[28,8]	552	[100]
<b>MTS</b>	138	[88,5]	18	[11,5]	156	[100]
<b>TUMORI</b>	247	[85,5]	42	[14,5]	289	[100]

L'analisi statistica ci permette di affermare che il fatto che le flogosi abbiano un rischio relativo maggiore rispetto ai criptogenetici di avere esito negativo non ha una valenza statistica: Exp(B) 1,120 con 95% CI di OR 0,654-1,919 ( $p = 0,680$ ). Raggiungono invece una significatività statistica le analisi per le altre patologie, per cui è statisticamente significativo che malformazioni, tumori e MTS abbiano un rischio relativo inferiore ( $OR < 1$ ), rispetto ai criptogenetici, di prognosi negativa post-intervento. In dettaglio:

- Exp(B) malformazioni 0,442 con 95% CI di OR 0,289-0,616,  $p < 0,001$
- Exp(B) MTS 0,136 con 95% CI di OR 0,075-0,246,  $p < 0,001$
- Exp(B) tumori 0,177 con 95% CI di OR 0,111-0,282,  $p < 0,001$ .

In merito all'associazione tra patologie, come accennato nella parte descrittiva, l'associazione tra due patologie sembra avere un outcome migliore rispetto alla presentazione della patologia come entità singola.

	Outcome				Totale	
	I		non-I			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
<b>Pure</b>	725	[71,0]	147	[296]	872	[100]
<b>Associate</b>	166	[82,2]	36	[17,8]	202	[100]

Dal punto di vista statistico, il dato raggiunge la significatività: OR 0,531 con 95% CI di OR 0,361-0,781 ( $p = 0,001$ ).

Zona epilettogena

In merito alla zona epilettogena (ZE), i pazienti con outcome migliore sono, in ordine, temporali, altri lobi, frontali e plurilobari.

	Outcome				Totale	
	I		non-I			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
<b>ZE temporale</b>	453	[84,5]	83	[15,5]	536	[100]
<b>ZE frontale</b>	160	[73,4]	58	[26,6]	218	[100]
<b>ZE altri lobi</b>	63	[76,8]	19	[23,2]	82	[100]
<b>ZE lobi multipli</b>	215	[55,6]	172	[44,4]	387	[100]

Il dato raggiunge la significatività statistica per quanto riguarda il confronto tra temporali e frontali e tra temporali e lobi multipli; in particolare chi ha una ZE in lobi multipli ha un rischio relativo di outcome non-I 4 volte superiore ai pazienti con ZE temporale. L'OR per i pazienti con ZE in altri lobi singoli non raggiunge la significatività statistica rispetto ai temporali. In dettaglio:

- Exp(B) frontali 1,978 con 95% CI di OR 1,352-2,895,  $p < 0,001$
- Exp(B) lobi multipli 4,366 con 95% CI di OR 3,208-5,942,  $p < 0,001$
- Exp(B) altri lobi 1,646 con 95% CI di OR 0,937-2,893,  $p = 0,083$ .

Stereo-EEG

I pazienti che non vengono sottoposti a stereo-EEG (SEEG) hanno outcome migliore rispetto ai pazienti che necessitano dell'indagine invasiva.

	Outcome				Totale	
	I		non-I			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
<b>non SEEG</b>	669	[80,1]	166	[19,9]	835	[100]
<b>SEEG</b>	222	[57,2]	166	[42,8]	388	[100]

Il rischio relativo di avere un outcome negativo è 3 volte superiore per i pazienti sottoposti a SEEG ed è statisticamente significativo [Exp(B) 3,014, 95% CI di OR 2,316-3,921,  $p < 0,001$ ].



Intervento

In merito al lato dell'intervento, non si riscontrano sostanziali differenze tra i due lati e l'analisi della variabile conferma che non vi è un rischio aumentato in una delle due categorie (OR pari a 1).

La zona di intervento (ZI), invece, come spiegato nell'Analisi, in 84 pazienti non corrisponde, almeno non in toto, alla ZE; per l'analisi statistica abbiamo considerato le stesse 4 classi: temporali, frontali, altri lobi singoli e multilobari. È chiaro che, in questo caso, i pazienti bilaterali non si troveranno più tutti nel gruppo dei lobi multipli, dal momento che non è possibile eseguire un intervento su entrambi gli emisferi: solo i bilaterali in cui è stato eseguito un intervento resettivo plurilobare saranno in questo gruppo, mentre gli altri (per esempio un bilaterale frontale) saranno nelle rispettive categorie unilobari. La valutazione della ZI conferma l'andamento presentato a proposito della ZE con miglior outcome nei temporali, seppur con percentuali singole lievemente modificate in favore degli interventi di emisferotomia e resezione multipla.

	Outcome				Totale	
	I		non-I			
	N pz	[%]	N pz	[%]		
<b>temporale</b>	456	[82,9]	94	[17,1]	550	[100]
<b>frontale</b>	161	[67,9]	76	[32,1]	237	[100]
<b>altri lobi</b>	64	[72,7]	24	[27,3]	88	[100]
<b>lobi multipli</b>	210	[60,3]	138	[39,7]	348	[100]

In questo caso la significatività statistica si conferma in tutte le categorie: rispetto ad un intervento sul lobo temporale, un intervento sul lobo frontale ha un rischio relativo 2 volte maggiore di andare incontro ad outcome negativo; uno su un altro lobo singolo ha un rischio aumentato di 1,8 volte e uno su più lobi un rischio 3 volte maggiore. In dettaglio:

- Exp(B) frontali 2,290 con 95% CI di OR 1,611-3,255 ( $p < 0,001$ )
- Exp(B) altri lobi 1,819 con 95% CI di OR 1,083-3,057 ( $p = 0,024$ )
- Exp(B) lobi multipli 3,188 con 95% CI di OR 2,341-4,342 ( $p < 0,001$ ).

È stata poi condotta un'analisi multivariata del campione, aggiustando ciascuna delle variabili analizzate in univariata per tutte le altre e verificando l'Odds Ratio di ciascuna corretto per le altre variabili. In questo modo si ottiene una valutazione più realistica del peso delle differenti variabili sull'andamento del campione.

In multivariata, si conferma la significatività statistica del dato relativo all'istopatologia, in particolare il miglior outcome di malformazioni, MTS e tumori rispetto ai criptogenetici. Cambia invece il dato relativo agli esiti flogistici, pur confermando la non significatività dell'osservazione: se in univariata le flogosi sembravano deporre per un maggior rischio di outcome non-I, con un OR > 1 [Exp(B) 1,120 con 95% CI di OR 0,654-1,919 (p = 0,680)], in multivariata sembrano invece correlare con un rischio minore (OR < 1) [Exp(B) 0,784 con 95% CI di OR 0,431-1,435 (p = 0,434)].

La presenza di patologie associate, che risultava avere un rischio relativo aumentato di outcome negativo rispetto alle patologie pure con una significatività con OR 0,531 con 95% CI di OR 0,361-0,781 (p = 0,001), in multivariata ha un OR prossimo a 1 (0,951), confermando l'ipotesi che il dato di univariata fosse frutto di un effetto di confondimento, legato al fatto che tra le patologie descritte come associate vi è un'elevata percentuale di tumori e malformazioni che, come verificato sopra, sono le patologie con outcome migliore.

Per il genere, si conferma quanto osservato nell'analisi univariata e cioè che non vi è una differenza tra maschi e femmine.

Per quanto riguarda le convulsioni febbrili, in multivariata si conferma un ruolo protettivo delle convulsioni febbrili rispetto all'assenza delle stesse, ma il dato risulta significativo solo per le convulsioni febbrili complesse, mentre viene persa la significatività per le semplici.

	Univariata			Multivariata		
	Exp(B)	95% CI di OR	p	Exp(B)	95% CI di OR	p
CFC	0,287	0,113-0,733	0,009	0,325	0,111-0,949	0,04
CFS	0,422	0,251-0,708	0,001	0,643	0,357-1,160	0,143

L'età di esordio, in multivariata e considerando l'outcome sintetico, mostra che i pazienti con esordio tra i 6 e i 10 anni, quindi in età scolare, hanno una probabilità significativamente inferiore di andare incontro ad outcome non-I ( $p = 0,014$ ).

La frequenza critica prima dell'intervento, che nell'analisi univariata si mostrava significativa, perde la sua significatività e l'OR raggiunge valori molto prossimi al valore 1, indicando che l'ipotesi nulla (cioè il fatto che sia sostanzialmente ininfluenza, ai fini della buona riuscita dell'intervento, il numero di crisi presentate dal paziente) viene soddisfatta.

La durata di malattia, invece, perde di significatività tra il primo e il secondo quartile, ma conferma tutta la significatività dei dati per quanto riguarda il III il IV quartile. Questo significa che una durata di malattia oltre i 15 anni e, ancora di più, oltre i 26 anni aumenta il rischio relativo di outcome non-I del doppio o più rispetto a durate di malattia inferiori (circa 5-6 anni per il I quartile).

	Univariata			Multivariata		
	Exp(B)	95% CI di OR	p	Exp(B)	95% CI di OR	p
III	1,833	1,286-2,612	0,001	1,933	1,275-2,931	0,002
IV	1,758	1,221-2,532	0,002	2,727	1,765-4,213	<0,001

Per quanto riguarda la zona epilettogena (ZE), si annulla il rischio relativo maggiore di outcome non-I dei pazienti con ZE nei lobi frontali, con OR che diventa prossimo a 1 come quello degli altri lobi. È ancora più evidente, invece, e ugualmente significativo, il rischio di outcome negativo nei pazienti con ZE in lobi multipli, che risulta più di 8 volte aumentato rispetto a quelli con ZE nel lobo temporale.

	Univariata			Multivariata		
	Exp(B)	95% CI di OR	p	Exp(B)	95% CI di OR	p
ZE frontale	1,978	1,352-2,895	<0,001	1,009	0,238-4,286	0,990
ZE altri lobi	1,646	0,937-2,893	0,083	1,075	0,123-9,423	0,948
ZE multilobare	4,366	3,208-5,942	<0,001	8,535	2,780-26,202	<0,001

Come in univariata, l'andamento è simile anche per quanto riguarda i lobi effettivamente operati.

L'esecuzione di stereo-EEG conferma la significatività del rischio di outcome non-I aumentato rispetto ai pazienti che vanno direttamente all'intervento [Exp(B) 1,689, 95% CI di OR 1,228-2,324,  $p < 0,001$ ].

In merito al lato dell'intervento, l'OR del lato destro nell'analisi multivariata è lievemente inferiore (0,861) rispetto a quanto osservato in multivariata, ma non raggiunge la significatività statistica (95% CI di OR 0,647-1,146).

## 6. DISCUSSIONE

---

In questo studio abbiamo analizzato una vasta casistica di pazienti sottoposti ad intervento nell'ambito della chirurgia dell'epilessia, a qualunque età, selezionando, tra la numerosa popolazione di pazienti operati presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "C. Munari" dell'ospedale Niguarda, quelli con esordio di crisi in età pediatrica. È bene chiarire, quindi, che lo studio ha due limiti principali, imposti dalla necessità di restringere il campo di lavoro, e cioè quello di aver selezionato solo i pazienti con esordio dell'epilessia prima dei 18 anni e, di questi, solo quelli che sono poi giunti all'intervento. Questa scelta, se da un lato permette di focalizzarci in modo preciso su una determinata popolazione, dall'altro fa sì che si possano discutere i dati ottenuti e trarre debite conclusioni soprattutto nell'ambito di tale selezionato gruppo di pazienti, considerando che nel campione non sono rappresentati i pazienti con esordio di epilessia in età adulta, e che si possa fare un confronto con casistiche presenti in letteratura con la dovuta cautela. Riteniamo tuttavia che questa scelta, considerando la numerosità del campione (1223 soggetti), non limiti l'efficacia e la potenza dello studio, ma sia una scelta molto ben ponderata che ci permette di fare estrema chiarezza sulla storia naturale delle epilessie di interesse chirurgico con esordio nell'infanzia e di delineare e suggerire ai colleghi la miglior gestione di questi pazienti per poter ottimizzare al meglio la selezione e la gestione in ambito prechirurgico.

Abbiamo individuato, nell'ambito dei lavori presenti in letteratura, due revisioni di diversi studi che ci sembravano adatte alla discussione del nostro campione, sia perché articoli singoli riportano casistiche tendenzialmente ben più ristrette del presente lavoro, sia perché le due revisioni sistematiche di Tonini et al. del 2004<sup>3</sup> (Tonini, et al.

---

<sup>3</sup> Nella meta-analisi sono stati selezionati su 47 lavori dalla letteratura con un minimo di 30 pazienti ciascuno.

2004) e di West et al. del 2015<sup>4</sup> (West, et al. 2015) forniscono un inquadramento più completo del trattamento chirurgico dell'epilessia, in linea, quindi, con quanto ci siamo proposti all'inizio di questa tesi.

La percentuale di maschi e femmine nella nostra popolazione è esattamente sovrapponibile ai dati della revisione di West et al. (West, et al. 2015), 43% di femmine e 57% di maschi; l'età all'intervento nel nostro campione è più bassa della media riportata (1-62 anni vs 0-86 anni) e il tempo di follow-up è più breve di quanto riportato in letteratura (media 107 mesi, range 12-236 mesi vs 0-366 mesi).

Nel nostro studio il 72,85% dei pazienti ottiene un outcome positivo dopo intervento chirurgico e tale dato è in linea con le considerazioni della revisione (West, et al. 2015), da cui emerge un buon esito della chirurgia nel 65% dei pazienti con un range, considerando i diversi studi, compreso tra 13,5-92,5%. Nel nostro campione, più della metà dei pazienti totali (56%, 686/1223), raggiunge il miglior outcome possibile e cioè la completa libertà da crisi (classe IA di Engel).

L'età di esordio, nel nostro studio, non sembra correlare in modo statisticamente significativo con la prognosi. Dal punto di vista descrittivo, possiamo comunque dire che i pazienti che ottengono un outcome migliore in base all'età di esordio sono quelli esorditi in età scolare, tra i 6 e i 10 anni, con il 78% di soggetti in classe I; le prime due classi di età (0-2 anni e 3-5 anni) sono quelle che percentualmente hanno un outcome peggiore (comunque intorno al 70%). Questo potrebbe essere dovuto al fatto che in età precoce le epilessie originano spesso da quadri patologici più complessi, malformativi o flogistici, mentre in età scolare, per esempio, si manifesta più frequentemente la sclerosi temporale mesiale che, come verrà spiegato in seguito, è la patologia correlata con outcome migliore. Rispetto alla durata di malattia, ovvero il tempo intercorso tra l'esordio dell'epilessia e l'intervento, pazienti con durata di malattia superiore ai 15 anni hanno una probabilità aumentata, statisticamente significativa, di outcome negativo.

---

<sup>4</sup> La review si basa su un precedente lavoro di Tonini et al. del 2004, in cui era stata fatta una revisione degli studi più interessanti del 1984 al 2001, e sulla valutazione della letteratura dal 2001 al 2013.

Ci siamo chiesti se, nel nostro campione, istopatologie diverse potessero correlare con prognosi differenti e se questo potesse essere utile per delineare la “storia naturale” di diversi tipi di epilessia.

I nostri dati sulla variabile istologia confermano che la sclerosi temporale mesiale (MTS) è la patologia correlata con il miglior outcome, seguita dai tumori e dalle malformazioni, e questa osservazione risulta statisticamente significativa sia quando si studia la variabile singola sia quando la si correla con le altre variabili del campione. Questo dato trova perfettamente riscontro con quanto già noto in letteratura: in particolare, nel lavoro di meta-analisi di Tonini et al. del 2004 (Tonini, et al. 2004), la presenza di MTS viene annoverata tra le variabili che predicono con più forza un outcome positivo (OR 0,47; 95% CI 0,35–0,64), seguita dai tumori (OR 0,58 95%; CI 0,42–0,8), e questo è in linea con l’andamento che abbiamo presentato nei nostri risultati (in multivariata, OR MTS 0,206, con 95% CI 0,105-0,405, OR tumori 0,243 con 95% CI 0,143-0,414). Dando uno sguardo più globale ai dati, nel campione 156/1223 pazienti presentano MTS e di questi 138 (88%) ottengono un buon esito dopo intervento, mentre 1067/1223 pazienti non presentano MTS e di questi il 71% raggiunge un outcome positivo. I dati più recenti di letteratura (West, et al. 2015) riportano un outcome di classe I nel 74% dei pazienti con MTS e nel 62% dei non-MTS.

Un dato che risulta statisticamente significativo, sia nel nostro campione che nei dati di letteratura, è la correlazione positiva tra un buon outcome e pregresse convulsioni febbrili: questo si spiega facilmente se si pensa all’associazione tra le crisi febbrili e la sclerosi temporale mesiale, ben documentata in letteratura (Maher e McLachlan 1995) (Sarkisan, et al. 1999) (Szabó, et al. 1999) (Scott, et al. 2002). In considerazione di queste osservazioni e del fatto che, come abbiamo appena sottolineato, la MTS è la patologia con prognosi migliore dopo intervento, non stupisce che sia buono l’esito dei pazienti con storia di convulsioni febbrili, soprattutto di lunga durata, e che questo dato abbia una valenza statistica (Tonini, et al. 2004). Altri tipi di antecedenti, invece, quali antecedenti infettivi, vascolari o esterni, in particolare traumi cranici, non hanno una correlazione statisticamente significativa con un outcome peggiore.

Per quanto riguarda i tumori, nel nostro campione 289/1223 pazienti presentano una neoplasia di basso grado; di questi, l'85% raggiunge un outcome in classe I, con andamento simile per DNT e gangliogliomi e percentuali di successo lievemente inferiori per la miscellanea delle altre neoplasie (80%); valutando globalmente i casi non-tumori (934/1223), la percentuale di outcome I è il 69%. Anche questa osservazione trova pieno riscontro nei dati di letteratura, in cui un buon esito chirurgico viene stimato intorno al 74% nei pazienti con tumore e intorno al 59% nei pazienti che non hanno una neoplasia. I pazienti con neoplasia hanno una probabilità significativamente inferiore rispetto agli altri di andare incontro ad un outcome negativo.

Nel nostro campione, 552/1223 soggetti presentano una malformazione cerebrale e, di questi, il 71% ha un outcome I mentre il 29% ha un outcome non-I; questo significa che, pur potendo comunque ottenere un esito positivo nella maggior parte dei casi, le percentuali di successo sono comunque inferiori rispetto a quelle dei pazienti con tumori e sclerosi temporale mesiale. In letteratura, si segnala un outcome peggiore nel gruppo dei malformativi (56%) rispetto ai non-malformativi (68%), cosa che si conferma nel nostro campione anche se con una differenza molto meno netta (71% contro 74%). Tra i diversi tipi di malformazioni, quelle a prognosi migliore sono le FCD tipo Taylor (242/552) che hanno un buon outcome in più dell'80% dei casi, seguite dalla sclerosi tuberosa, con buon esito nel 71%, e dalle displasie corticali di tipo architetturale/citoarchitetturale (62%); la miscellanea di altre malformazioni (amartomi, cavernomi, eterotopie periventricolari, polimicrogirie, anomalie in sindrome di Sturge-Weber) ha complessivamente un esito positivo nel 64% dei casi. I pazienti con esiti flogistici e con istopatologia negativa (criptogenetici) sono i pazienti a prognosi peggiore con outcome positivo sostanzialmente nel 50% dei casi.

Il miglior outcome dei pazienti con MTS può essere legato a differenti fattori, in particolare al fatto che la MTS ha sede nel lobo temporale, che è già di per sé il lobo con le maggiori possibilità di successo chirurgico, e che generalmente la MTS è una lesione ben visibile alla risonanza magnetica, cosa che, nella maggior parte dei casi, è



predittiva di prognosi migliore. Quest'ultima considerazione vale, chiaramente, anche per i tumori e per le lesioni malformative ben delimitate.

In letteratura, la RM è riportata come predittiva di outcome positivo quando evidenzia una lesione chiara e congruente con i dati elettroclinici. Nel nostro campione, tra i pazienti con outcome I (891/1223), solo 58 presentavano RM negativa (circa il 7%), mentre il restante 93% presentava una alterazione visibile già al neuroimaging. In particolare, hanno un buon outcome l'88% dei pazienti con evidenza neuroradiologica di sclerosi temporale mesiale, l'87% dei pazienti con riscontro RM di double pathology e il 72% dei soggetti con una RM genericamente positiva (tumori, malformazioni, altro). Di contro, 123/1223 soggetti presentavano una RM negativa: di questi il 47% è in classe I di Engel e il 53% in classe non-I. È chiaro che un'alterazione visibile alla RM sarà già di per sé un'alterazione più facile da studiare sia dal punto di vista anatomico che neurochirurgico, mentre una lesione non visibile neuroradiologicamente richiederà uno studio elettrofisiologico più approfondito e verosimilmente invasivo.

In letteratura, il monitoraggio intracranico viene descritto, già nel lavoro di Tonini del 2004 (Tonini, et al. 2004), come predittore negativo, con OR 2,72 e 95% CI 1,60–4,60. La revisione della letteratura del 2015, conferma che dei pazienti sottoposti a monitoraggio invasivo il 59% raggiunge un buon outcome, contro il 72% dei pazienti non sottoposti a stereo-EEG; la differente probabilità di buon esito è statisticamente significativa con un p value di 0,0002. Nel nostro campione si conferma che i pazienti sottoposti a stereo-EEG hanno un rischio aumentato di outcome non-I e che questo è statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ), sia nell'analisi univariata che nell'analisi multivariata (rispettivamente OR 3,014 con 95% CI 2,316-3,921 e OR 1,689 con 95% CI 1,228-2,324).

Il lato dell'intervento, nel nostro campione, non è predittore di outcome positivo o negativo, dal momento che l'OR è molto prossimo a 1. Nella recente review di West et al. (West, et al. 2015) si segnalano in merito dati contraddittori e si conclude che, in alcuni lavori, un intervento in emisfero destro sembra essere correlato ad una prognosi

migliore quando l'intervento avviene nel lobo temporale. Questo potrebbe in parte essere spiegato dal fatto che nei soggetti destrimani (la maggior parte della popolazione generale) l'emisfero dominante è il sinistro e un intervento nell'emisfero dominante deve essere necessariamente più limitato nella rimozione della prima temporale (area di Wernicke) impedendo talvolta di raggiungere una completa radicalità chirurgica.

Per quanto riguarda, invece, la zona epilettogena, nel nostro studio, i 9 soggetti con zona epilettogena bilaterale sono tutti in classe di outcome non-I confermando che, indipendentemente dalla patologia e dalla sede, il fatto di avere crisi a partenza da entrambi gli emisferi correla con una prognosi negativa in termini di efficacia di intervento. La maggior parte dei pazienti con crisi multifocali (cioè pazienti con zona epilettogena in foci differenti ma in un unico emisfero) hanno un outcome di classe I nel 56% dei casi. I soggetti invece con ZE unilobare hanno prognosi migliore, in particolare quando la ZE è localizzata nel lobo temporale (84,5%). Nell'analisi multivariata resta statisticamente significativa la differenza tra la ZE in temporale e la ZE multifocale, mentre le differenze tra ZE temporale e ZE unilobare extra-temporale perde di significatività.

La tendenza resta analoga anche per i lobi che vengono effettivamente poi sottoposti all'intervento, con una lieve minor differenza tra le percentuali dei diversi gruppi dovuta al fatto che, come già spiegato, per diversi motivi, 84/1223 pazienti sono stati operati in zone differenti rispetto alla ZE o per necessità di ampliare la stessa e quindi di rendere multilobare un intervento unilobare o, al contrario, di restringere il campo di intervento.

Nel nostro lavoro è stato indagato anche il ruolo della frequenza critica pre-intervento nel determinare un buon outcome, ci siamo cioè chiesti se un numero maggiore di crisi correlasse con un outcome meno favorevole. Il dato non raggiunge una significatività statistica.

In sintesi possiamo individuare grossolanamente due grandi gruppi: quello dei pazienti che, sottoposti ad intervento chirurgico, andranno tendenzialmente bene e quello dei pazienti che andranno invece verso una prognosi negativa.

Dal punto di vista istopatologico, a questo secondo gruppo appartengono essenzialmente i pazienti con istologia negativa (cioè i criptogenetici) e i pazienti con esiti flogistici. Per quanto riguarda i criptogenetici, va detto che vi è una percentuale di pazienti che associa, all'istologia negativa, una RM pre-intervento che è invece positiva per sclerosi temporale mesiale, double pathology o altra alterazione non meglio specificata e, tra questi, un gruppo che presenta pregresse convulsioni febbrili, localizzazione della ZE prevalentemente nel lobo temporale e tendenzialmente un buon outcome: è verosimile che questi pazienti non siano effettivamente dei criptogenetici ma piuttosto pazienti con MTS in cui, per motivi tecnici legati per esempio alla modalità di prelievo del tessuto patologico, l'istologia ha dato esito negativo.

La storia clinica di questi pazienti, infatti, ricalca in modo preciso la storia “naturale” dei pazienti con riscontro di MTS all'esame istologico, un gruppo molto tipico e ben riconoscibile, in cui si ha evidenza alla RM di sclerosi temporale mesiale (pura o in un quadro di double pathology) con blurring del polo, pregressa storia di convulsioni febbrili generalmente ripetute o, in assenza di CF pregresse, un'unica CF immediatamente seguita dall'esordio di crisi afebrili o un esordio con clonie, più o meno riconosciute, della durata di ore. Questo gruppo così ben caratterizzato, tuttavia, è molto diminuito nel tempo grazie al trattamento tempestivo e precoce delle CF, soprattutto se prolungate o ricorrenti.

In età pediatrica un gruppo di pazienti che merita una particolare menzione è quello dei soggetti affetti da Sclerosi Tuberosa (TSC); tra questi beneficiano dell'intervento ottenendo un buon outcome soprattutto i pazienti con forme fruste di TSC e quindi pochi tubercoli altamente epilettogeni, ben aggredibili chirurgicamente, oppure i pazienti con forme definite e con un numero di tubercoli maggiore in cui è possibile individuare lesioni maggiormente epilettogene (Teutonico, Mai, et al., Epilepsy surgery in

tuberous sclerosis complex: early predictive elements and outcome. 2008). Nel nostro campione, 27/38 pazienti con TSC (71%) hanno un outcome in classe I e sono tutti in classe IA, eccetto un unico paziente in IC.

Nel presente studio non sono stati presi in considerazione, in dettaglio, alcuni dati che in futuro potrebbero essere valutati, nella medesima casistica, per un confronto ancor più mirato con alcune evidenze che si riscontrano in letteratura: per esempio, le anomalie intercritiche pre-intervento, che sembrano essere predittive di prognosi peggiore se bilaterali; la concordanza tra RM/EEG e l'estensione della resezione (ovvero la radicalità dell'intervento) che correlano con outcome positivo; e la presenza di scariche epilettiformi post-intervento ritenute indicatori di prognosi negativa.

Altri due aspetti che potrebbero meritare un approfondimento nella nostra popolazione di pazienti, in considerazione della numerosità del campione, sono la valutazione estensiva delle complicanze post-chirurgiche a breve e a lungo termine e l'approfondimento degli aspetti neuropsicologici e psichiatrici nel corso del follow-up.

## CASO CLINICO 1 - A.K., femmina, 17/04/1992

---

Prima visita 23/03/2006.

Intervento 26/26/2008.

### **Anamnesi**

Origini marocchine, in Italia dal 1996.

Familiarità: zio materno crisi intorno ai 12 anni, attualmente sta bene e non assume farmaci.

Anamnesi fisiologica: quintogenita (settima gravidanza - due aborti spontanei nel primo trimestre); gravidanza normodecorsa, parto eutocico a termine. Non problemi pre-perinatali. Sviluppo psico-motorio nella norma. Parla due lingue, italiano e arabo. Scolarità: seconda classe di scuola alberghiera. Mancina, calcia con il piede sinistro; non mancini in famiglia.

Anamnesi patologia remota: nulla da segnalare.

Anamnesi epilettologica: a 4 mesi, 1-2-4 anni, 4 convulsioni febbrili, con deviazione del capo e degli occhi a destra, clonie del capo a destra, seguite da clonie emicorpo destro (all'epoca era in Marocco, manca documentazione). Da ottobre 2003 (11 anni) episodi critici quotidiani (al mattino, al risveglio) caratterizzati da deviazione del capo verso destra, revulsione dei globi oculari, seguiti da clonie del capo e palpebrali di alcuni secondi. In alcuni episodi, la coscienza è conservata. Al termine, riferisce di sentirsi molto stanca, dorme per circa un'ora. A dicembre 2003, in febbre, esordio analogo, con secondaria generalizzazione. Ricoverata a Pavia, viene dimessa con diagnosi di epilessia parziale sintomatica e terapia con CBZ. Dopo l'introduzione della terapia si verificano 2-3 episodi critici al mese, quasi esclusivamente in veglia. A maggio 2004, in concomitanza con sospensione brusca della terapia, episodio critico caratterizzato da revulsione dei globi oculari, midriasi, stiramento della rima orale a destra, clonie palpebrali e del capo dell'arto superiore e inferiore destro, durato circa 20 minuti e risolto in PS (Voghera) con somministrazione di Valium; paralisi post-critica all'emisoma destro per circa un'ora. Persistono crisi con frequenza plurisettimanale. Soggettivamente: in una relazione segnala una sensazione di estraneità all'ambiente circostante. Durante il colloquio dice che si sente strana, ha mal di testa, sente parlare ma non ne serba il ricordo. Non riesce ad avvisare all'inizio della crisi, ma è in grado di segnalare a posteriori di aver avuto un episodio. Dopo sonnolenza, se può cerca di dormire. Oggettivamente: non ha mai avvisato. Si blocca, se chiamata non orienta lo sguardo. Vengono negati automatismi oro-alimentari e gestuali. Non cade. Non vengono segnalati deficit fasici nel post-critico. Può seguire una emigeneralizzazione destra.

### **Esame obiettivo neurologico e valutazioni neuropsicologiche**

EON (ottobre 2007): nella norma

WISC-R (12 anni, 2004): QI totale 72, QIP 90, QIV 61 (bilinguismo; lingua madre arabo)

Valutazione logopedia (ottobre 2007): severo deficit della competenza lessicale sia in comprensione che in produzione. WISC-III (ottobre 2007): QIP 93, QIV 62

### **EEG**

18.12.2003 (rf): OL puntute subcontinue in regione fronto-centro-parietale prevalenti a sinistra, attivate dall'Hp con tendenza alla diffusione.

Video-EEG (31.5.2004 - dopo sospensione di Tegretol): netta asimmetria interemisferica con onde delta presenti a sinistra sulle regioni fronto-centro-temporali, con tendenza alla diffusione controlaterale. A sinistra sull'attività lenta presenza di P rapide multifocali in opposizione di fase su F3 e T3. All'Hp attivazione dell'attività lenta; 16.12.2004: tracciato globalmente rallentato. OL prevalenti in anteriore e centro-parietale sinistro. Attività di P e PO atipiche, diffuse in brevi e prolungate bouffée, prevalenti a sinistra.

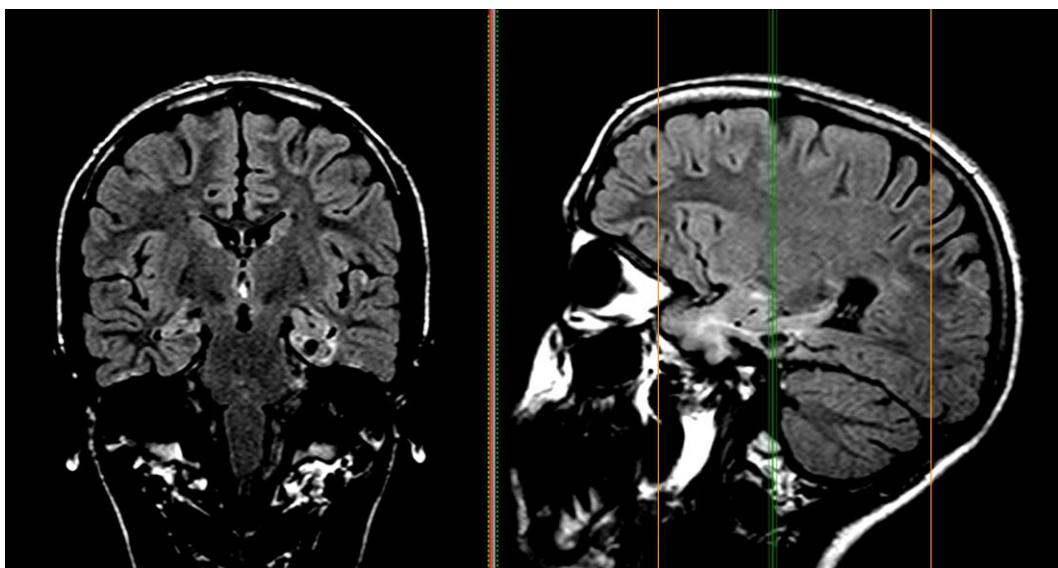
1.7.2005 (rf): tracciato rallentato per l'età; sequenze di OL sulle derivazioni fronto-centrali talvolta con P e PP di piccola ampiezza. Hp attivazione delle OL; Video-EEG (7.12.2005): PO degradate a 2.5 Hz sulle regioni frontali prevalenti a sinistra. In sede fronto-centrale sinistra si registrano isolate figure di P rapida talora seguita da OL in opposizione di fase su C3 o su F3. 6.12.2006 (rf) in privazione di sonno parziale: PL e POL sulle regioni fronto-centrali e temporali sincrone e asincrone sui due emisferi, attivati durante Hp e sonnolenza. Durante Hp **registrazione di una crisi**: apertura spontanea degli occhi, smette di contare, sguardo fisso non responsività, deviazione capo e occhi a sinistra, automatismi orobuccali e successivamente gestuali arto superiore sinistro; cefalea al termine. EEG critico: attività rapida non tonica reclutante a partenza dalle regioni temporali di sinistra che diffonde ai frontali omolaterali; seguono OL puntute diffuse, prevalenti sulle derivazioni fronto-temporali di sinistra;

Video-EEG (17.10.2007, rf): in veglia anomalie tipo PO e OL sincrone e asincrone isolate o in bouffée sulle regioni anteriori di entrambi gli emisferi, attivati durante Hp e sonnolenza. Si registra un episodio dubbio caratterizzato dalla presenza di OL anteriori con sovrimposta attività rapida sulle derivazioni di sinistra correlato clinicamente a smorfia del viso e deglutizione.



### Diagnostica per immagini

RM encefalo (dicembre 2003, 2004, 2005, 2006; ottobre 2007): alterazione del segnale delle strutture temporo-mesiali di sinistra, in particolare le strutture temporo-polari mesiali, l'ippocampo, il giro paraippocampico, e il giro fusiforme. L'alterazione coinvolge in modo selettivo la SB sottocorticale ed in misura minima la corteccia adiacente. Netta ipointensità in T1 e iperintensità in T2; componenti cistiche in corrispondenza del paraippocampo e del giro fusiforme. Impregnazione nodulare dopo mdc a carico di due piccole componenti solide in profondità del giro paraippocampale e lateralmente ad esso (sospetto DNT).



## CASO CLINICO 2 - C.D., maschio, 22/05/2002

---

Prima visita 27/04/2005.

Intervento 17/11/2005.

### **Anamnesi**

Familiarità: negativa per epilessia; padre portatore di DM tipo Becker.

Anamnesi fisiologica: unicogenito, nato a termine di gravidanza fisiologica; parto mediante taglio cesareo per mancata dilatazione; non segni di sofferenza peri-natale. Netto ritardo delle acquisizioni psico-motorie (controllo del capo a 6-7 mesi, seduto in autonomia a 14 e marcia autonoma a 24) ancor più marcato dal punto di vista linguistico.

Non riferite allergie a farmaci od allergeni naturali; sottoposto ad AG per indagini neuroradiologiche.

Anamnesi epilettologica: primi episodi critici in **terza** giornata, caratterizzati da apnea, scialorrea, cianosi periorale, movimenti automatici della bocca a tipo di suzione e successiva ipertonìa generalizzata. Ricoverato al Gaslini da dove viene dimesso con diagnosi di “asfissia alla nascita” e senza una terapia specifica. Tuttavia, vista la persistenza di episodi critici, non meglio specificati, viene nuovamente ricoverato a Savona dove inizia una terapia con Luminalette. Da allora la situazione clinica del bimbo sembra essere relativamente stabile: esistono crisi di maggior intensità relativamente rare, in cui la componente motoria (ipertono-clonica) è evidente, associate a quelle che, pur essendo state spesso misconosciute, sono sicuramente crisi limitate o ad un nistagmo con componente rapida verso sinistra o ad un breve staring seguito da deviazione tonica verso sinistra (più o meno seguita da una fase oculoclonica). Se gli episodi con componente motoria possono presentarsi anche a cadenza bi o trimestrale, quelli minori sono francamente pluriquotidiani e non sembrano aver positivamente risentito delle varie modificazioni terapeutiche effettuate nel corso degli anni, se si eccettua la relativamente recente introduzione dell'idrocortisone

### **Esame obiettivo neurologico e valutazioni neuropsicologiche**

Ipotonia generalizzata senza asimmetrie, asimmetria di forza muscolare per sx<dx, in particolare a livello distale, ROT asimmetrici per sx meno vivace di dx; deambulazione caratterizzata da extrarotazione bilaterale dei piedi e appoggio in piattismo bilaterale.



Macchia cutanea sulla guancia destra e, meno estesa, sull'epigastrio destro. Linguaggio spontaneo limitato a pochi vocalizzi, scarsamente modulati; consegne verbali raramente soddisfatte mente si ottengono risposte più soddisfacenti per richiesta altamente contestualizzate.

**Valutazione oftalmologica** (marzo 2005, Pavia): esotropia e deficit di abduzione in OS, nistagmo a scosse variabili con componente ciclo-rotatoria in tutte le posizioni; competenze visive di base (fissazione, inseguimento visivo e movimenti saccadici) deficitarie e riduzione dell'acuità visiva di risoluzione maggiore in OS, associata a riduzione della sensibilità al contrasto.

**Valutazione del livello di sviluppo (Griffith's)** (marzo 2005, Pavia): bambino assai poco collaborante nelle prove strutturate, per cui la valutazione è legata essenzialmente all'osservazione del suo comportamento in ambiente semi-strutturato o libero. Pertanto i risultati ottenuti sono da ritenersi solo indicativi. GQ 64.7, età equivalente 22 mesi (età anagrafica 34 mesi). Scala locomotoria: 86.8; personale-sociale: 64.7; udito-linguaggio: 42.6; coordinazione occhio-mano: 57.4; performance: 72.1.

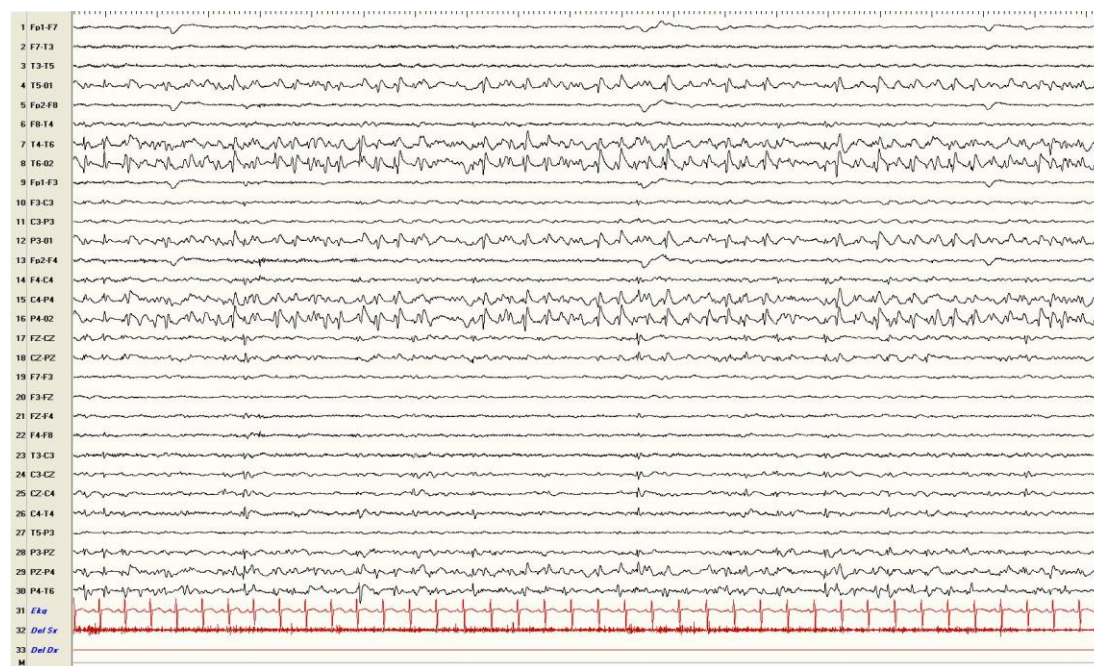
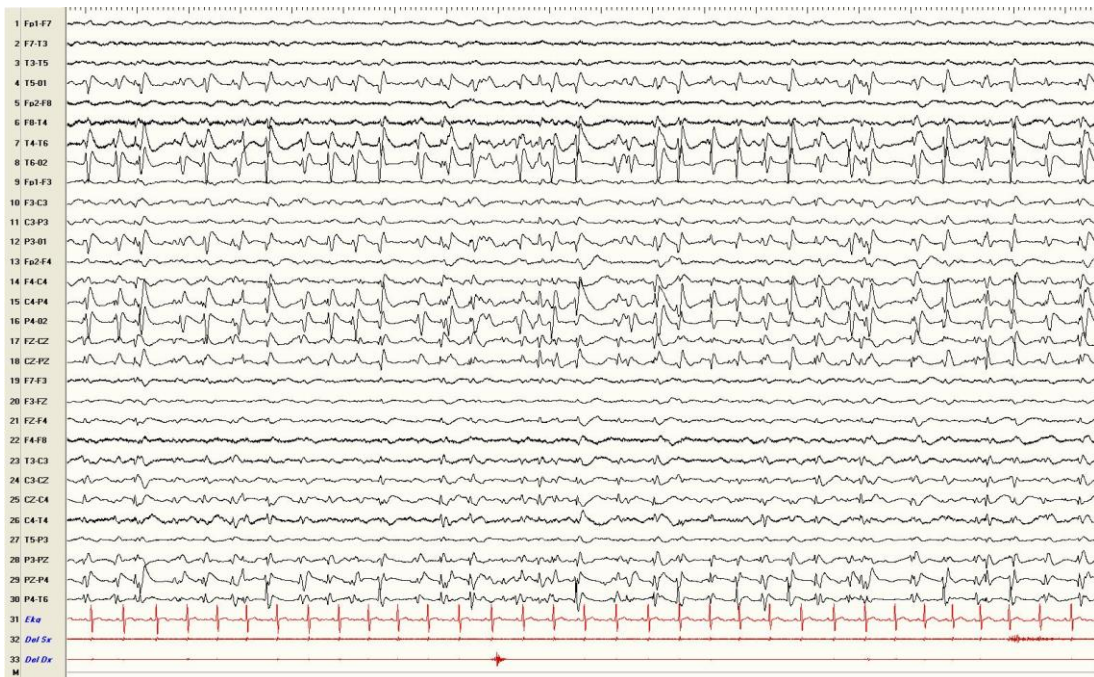
## **EEG**

Maggio 2002: “anomalie di significato irritativo”; luglio 2002: “alterazioni dell'organizzazione dell'attività di fondo e anomalie di significato patologico specifico”

Luglio 2004: “anomalie parossistiche continue in regione temporo-parieto-occipitale bilaterale con predominanza destra e tendenza alla generalizzazione. L'attività in sonno appare gravemente alterata, anche se rispetto ai precedenti controlli sembra ridotta l'attività parossistica in veglia”.

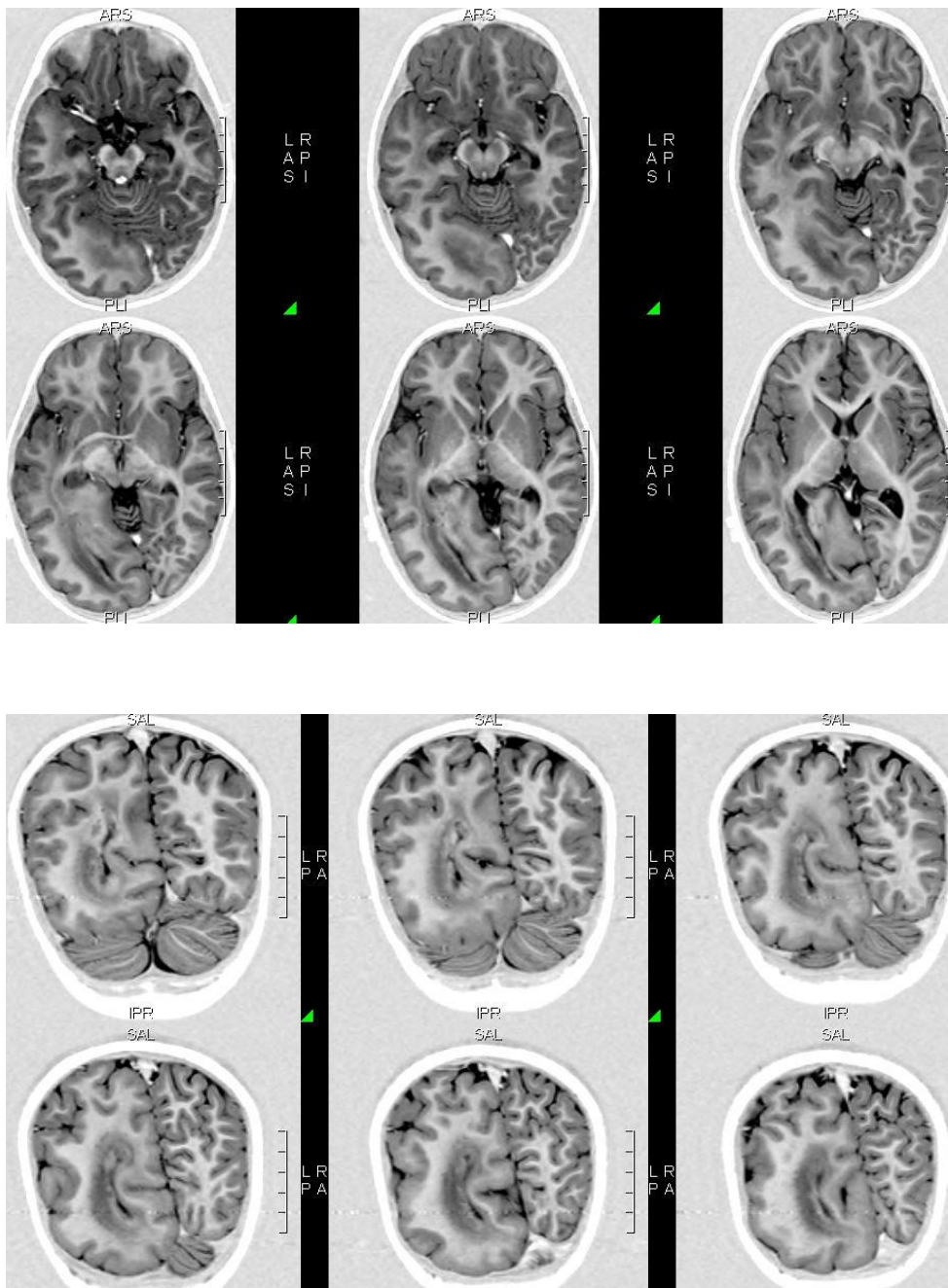
Marzo 2005 (Video-EEG Pavia): il tracciato si caratterizza per la presenza di anomalie a tipo PO di grande ampiezza pressoché continue sull'emisfero destro e nettamente prevalenti sulla regione posteriore, mentre su quella anteriore è presente un'attività di banda theta monomorfa che in veglia è priva di anomalie epilettiformi mentre in sonno si assiste ad una modesta diffusione delle anomalie anche su queste regioni. Sull'emisfero sinistro esiste un'attività di punte di morfologia propagata solo sulle regioni centrale e del vertice, modestamente più evidente durante il sonno. Durante la registrazione si assiste alla comparsa di brevi tratti di appiattimento dell'attività elettrica con attività rapida sovrimposta a cui corrisponde apertura degli occhi e deviazione dei globi oculati (verosimilmente verso sinistra anche se nel referto non è specificato). Per lunghi tratti della registrazione il bambino presenta un nistagmo

oscillatorio a cui sembra corrispondere un'accentuazione dell'attività di PO prevalenti posteriormente, anche se una precisa correlazione tra l'inizio e la fine di tale incremento e le scosse oculari non è di facile determinazione. Solo raramente il bambino presenta mioclonie dell'ASSx senza che sia facilmente riconoscibile una netta modificazione del pattern elettrico sopradescritto.



### Diagnostica per immagini

RM encefalo (2002 e 2004): in entrambe (chiaramente con miglior definizione nella seconda) risulta evidente una vasta malformazione cerebrale che, pur essendo stata definita un'emimegalencefalia, coinvolge in maniera decisamente più importante la regione occipito-temporo(-parietale) dell'emisfero destro realizzando il quadro.



### CASO CLINICO 3 - T.S., maschio, 01/10/2003

---

Prima visita 27/04/2005.

Intervento 17/11/2005.

#### **Anamnesi**

Familiarità: negativa per epilessia; la madre ha avuto convulsioni febbrili dai 3 agli 8 anni.

Anamnesi fisiologica: nato a termine da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa. Riferite regolari le tappe dello sviluppo psicomotorio. Frequenta il V anno delle scuole elementari.

Nega convulsioni febbrili. **Mancino**, calcia con il piede destro; non mancini in famiglia.

Anamnesi patologia remota: adenoidectomia tre anni fa; minima insufficienza valvolare aortica.

Anamnesi epilettologica: a maggio 2009 (5 aa e 7 m), nel sonno, i familiari si accorgono che il bambino è ipotonico, sembra non rispondere agli stimoli verbali o tattili e sembra non respirare. Riferita febbre nei giorni precedenti per una bronchite, per cui stava assumendo terapia antibiotica e aerosolterapia. Ripresosi, faceva fatica a stare in piedi. Condotta in PS e sottoposto ad EEG, è stata fatta diagnosi di epilessia ed è stata iniziata terapia con Depakin. Benessere clinico per 8 mesi, poi nuova comparsa delle crisi senza alcuna interruzione.

Nonostante non sia facile la ricostruzione temporale della comparsa delle manifestazioni soggettive e obiettive, sembra che il bambino abbia avuto come prime manifestazioni delle scosse (come dei tremori) alla gamba destra e successivamente abbia presentato episodi di irrigidimento del braccio destro, seguiti da possibili clonie e riferita difficoltà a stare in piedi (non più coinvolgimento della gamba). Talora, tali manifestazioni, erano accompagnate da deviazione del capo verso sinistra con scosse all'emivolto. Vengono riferiti inoltre episodi di scosse alla mano destra, episodi di alterata percezione dell'occhio destro ("come se venisse espulso") e sensazione di addormentamento della mano destra; in particolare il ragazzino dice che in passato gli capitava di avvertire un calore al braccio destro che "camminava" dalla spalla alla mano. In questa fase era in grado di avvisare senza che ancora fossero presenti manifestazioni obiettivabili. La durata massima delle crisi era 15 secondi, con una frequenza di un episodio ogni 2-3 mesi. Da giugno 2013, presenta crisi pluriquotidiane prevalentemente in sonno (maggiori verso la mattina); non c'è più coinvolgimento della gamba e le crisi sono

caratterizzate da irrigidimento del braccio destro, flessione ritmica delle dita (clonie), scosse all'emivolto destro e dell'occhio destro (molto fini). La madre riferisce di aver notato anche due episodi, solo notturni, in cui il figlio avrebbe avuto delle scosse al braccio di sinistra (!). In assenza di chiare crisi, ci sono giornate in cui il ragazzino fa fatica a muovere il braccio destro, dice di non "sentirlo": in queste giornate la forza al braccio ritorna dopo aver fatto una o più crisi.

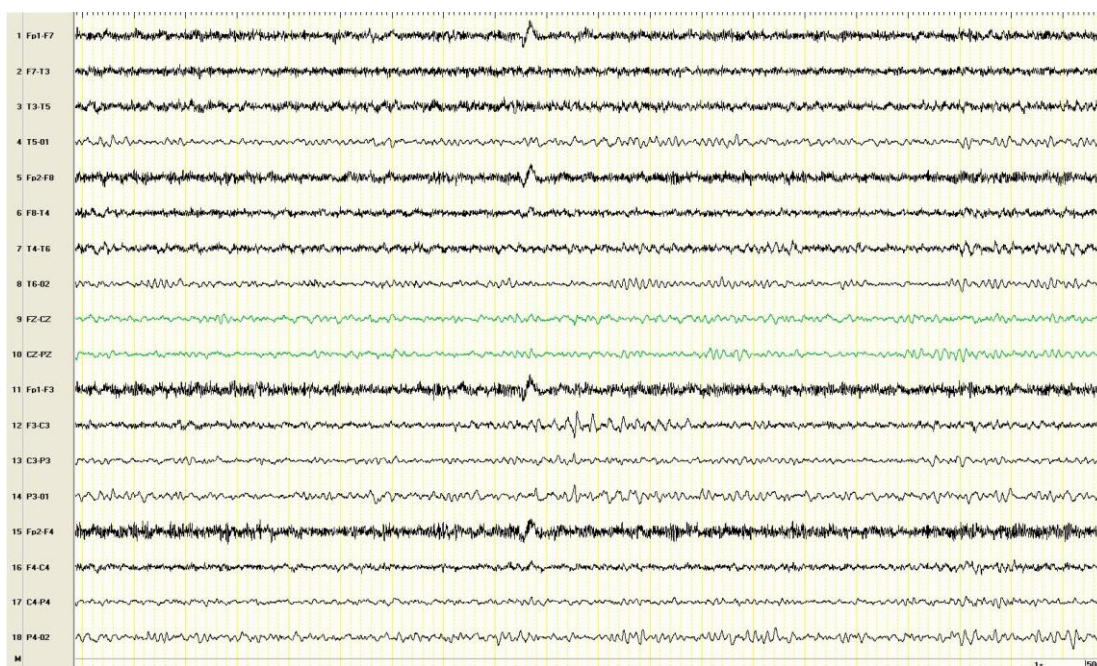
### Esame obiettivo neurologico

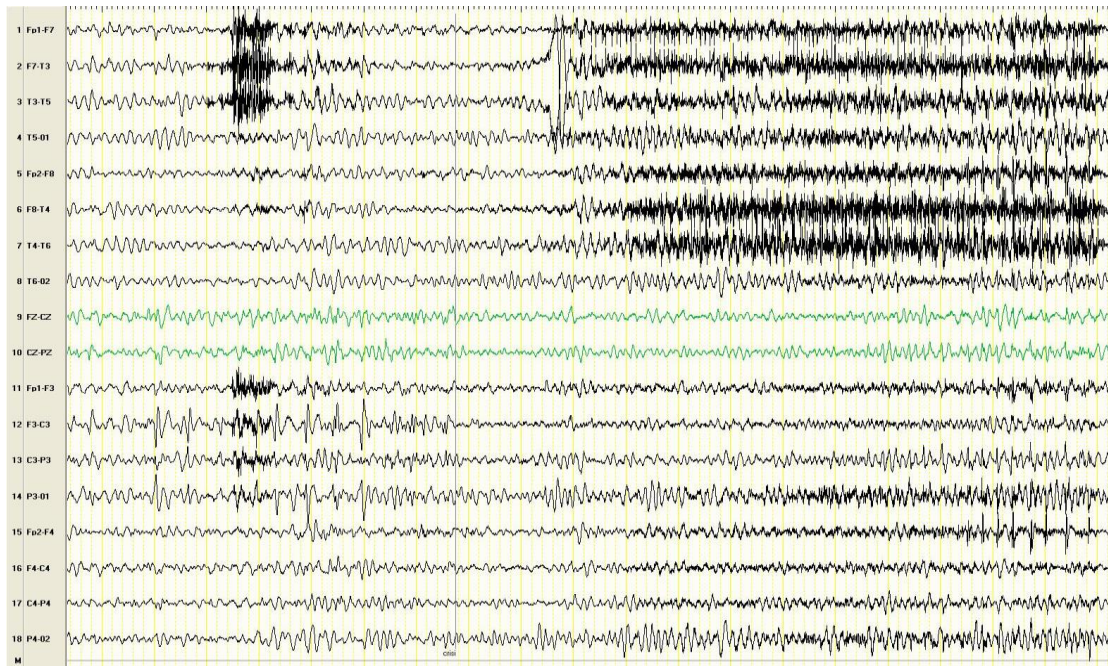
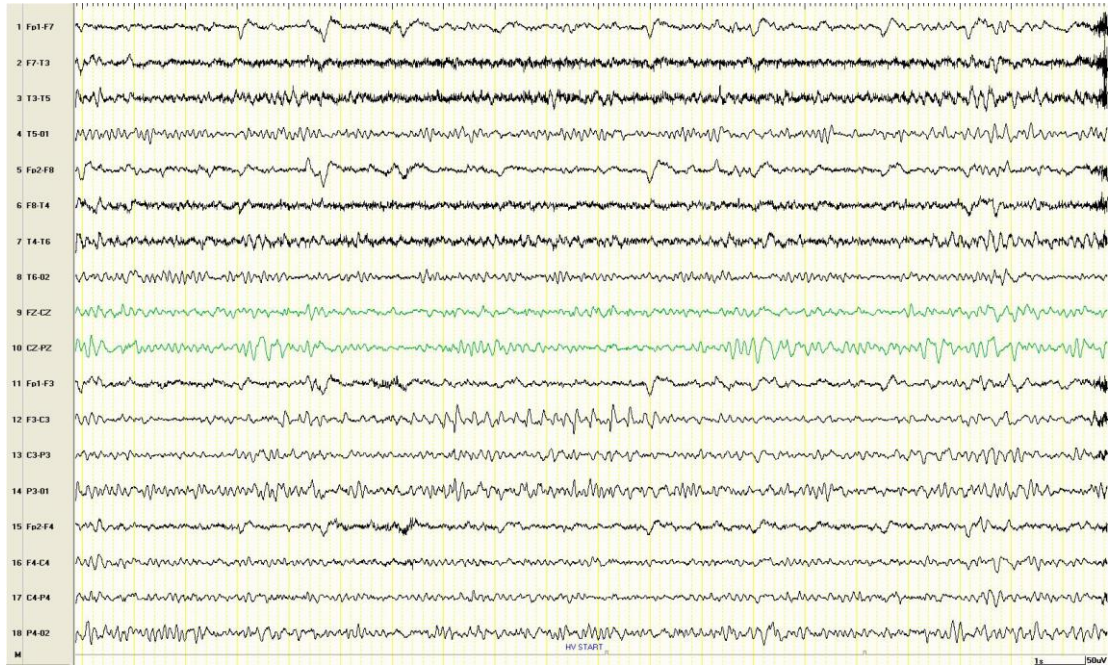
Impaccio nei movimenti fini della mano destra. Ha meno forza al braccio di destra, si stanca facilmente. Non osservate mioclonie o cadute durante il Mingazzini (la madre dice che ci sono dei giorni in cui la mano destra cade se viene sollevato il braccio).

### EEG

Maggio 2013 (ricovero NPI Pavia): punte in sonno su C3 subcontinue, registrati un paio di episodi critici con arresto delle punte su C3 e sviluppo di attività rapida su F3-C3.

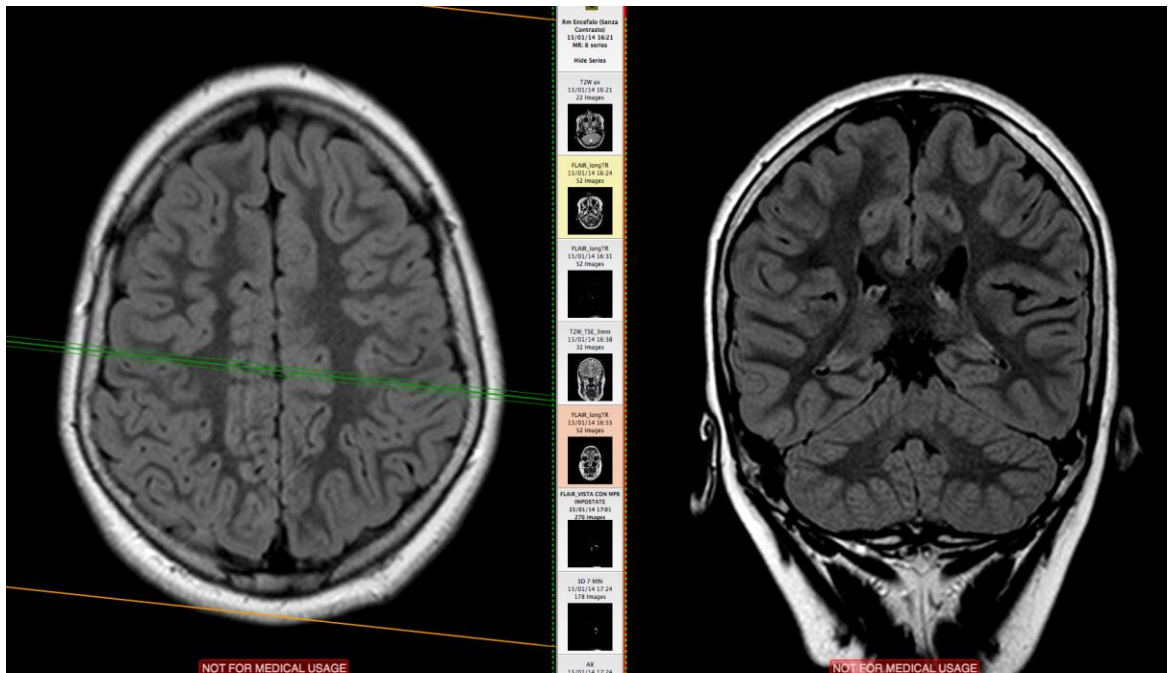
Sono stati valutati una serie di tracciati, in alcuni non si apprezza nulla di significativo, se non qualche irregolarità sulle derivazioni F-T bilaterali. In un sonno del luglio 2013 non si evidenziano anomalie. Più recentemente in sonno si descrivono punte su C3 ed una crisi registrata con appiattimento su C3-P3 e poi PO più ampie su F3-C3.





### Diagnostica per immagini

Referti RM tutti negativi. Sembra individuarsi, al fondo del solco precentrale sinistra una displasia di Taylor



## 7. CONCLUSIONI

---

In questo studio, abbiamo valutato retrospettivamente una popolazione di 1223 pazienti con esordio di epilessia prima dei 18 anni di età, selezionata dal totale dei pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico, nell'ambito della chirurgia dell'epilessia, presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "C. Munari" dell'ospedale Niguarda, dal 1996 al 2015. Questa scelta, considerando la numerosità del campione, ci permette di fare delle considerazioni, anche pratiche, molto interessanti, sulla storia naturale delle epilessie di interesse chirurgico con esordio nell'infanzia e nell'adolescenza e di poter proporre e indicare, alla fine di questo lavoro, il miglior approccio pre-chirurgico per questi soggetti. L'obiettivo è quello di rendere sempre più efficace l'individuazione del paziente da inviare alla chirurgia, di ridurre il più possibile i tempi di attesa per l'invio del paziente e, infine, di poter raggiungere, grazie ai dati estrapolati in questa tesi, percentuali di guarigione dalle crisi e dall'epilessia sempre migliori.

I nostri dati confermano che l'approccio chirurgico nelle epilessie focali con esordio in età pediatrica è un approccio valido e con buone, spesso ottime, probabilità di successo in termini di controllo delle crisi e quindi di miglioramento della qualità della vita. Raggiungono un outcome migliore le epilessie con eziologia legata a lesioni ben evidenti alle indagini di risonanza magnetica e con buona concordanza tra neuroimaging e caratteristiche elettrocliniche. Le patologie in cui si ottiene un beneficio più certo sono la sclerosi temporale mesiale (88,5%) e le neoplasie a basso grado (DNT e gangliogliomi, 85,5%) e, tra le malformazioni, le displasie corticali focali di tipo Taylor (> 80%), seguite dalla sclerosi tuberosa (71%, tutti in classe IA) e dalle altre displasie focali (62%) e. Prognosi più incerta hanno invece i pazienti con epilessia legata ad esiti flogistici o con RM negativa evenienza, quest'ultima, che non deve comunque costituire un limite all'invio di un paziente che abbia una chiara



evidenza di crisi focali, con pattern EEG riproducibile in esami diversi e ben condotti e semeiologia ripetitiva in episodi critici differenti.

L'età di esordio dell'epilessia non sembra essere particolarmente significativa nel determinare l'outcome post-intervento, se non per quanto riguarda il gruppo di pazienti con esordio in età scolare che sembra avere più probabilità di outcome migliore (gruppo I). Sottolineiamo, invece, ancora una volta, soprattutto per l'importanza clinico-pratica di questa osservazione, che il tempo intercorso tra l'esordio dell'epilessia e l'intervento è correlato con un rischio *doppio* di outcome peggiore (gruppo non-I) per i pazienti con un tempo di malattia superiore ai 15 anni e ad un rischio aumentato di *quasi tre volte* per i pazienti con tempo di malattia superiore ai 25 anni. Questo ci induce ad insistere in modo particolare sulla necessità di pensare, di fronte ad un paziente con un'epilessia focale ben caratterizzata, anche di recente insorgenza e di farmacoresistenza non ancora comprovata ma verosimilmente ipotizzabile, all'intervento chirurgico come opzione terapeutica efficace in modo da avviare il più precocemente possibile l'iter di studio pre-chirurgico.

L'intervento deve essere pianificato sulle caratteristiche dell'individuo e proposto dopo un'accurata valutazione multidisciplinare del paziente, dal punto di vista medico e psichiatrico. È necessario prevedere un follow-up post-chirurgico con visite seriate e procedere con cautela alla sospensione dei farmaci anche su periodi di tempo relativamente lunghi.

È soprattutto nella popolazione pediatrica che la precocità dell'intervento può costituire un vantaggio sia per le maggiori possibilità di recupero funzionale dovute alla plasticità neuronale di un cervello ancora in evoluzione, sia per le effettive possibilità di guarigione con la prospettiva di una vita libera dalle crisi. Considerando lo stigma che tuttora accompagna l'epilessia e la scarsa qualità di vita di molti pazienti epilettici, legata alla malattia in sé ma anche alle sue comorbidità e agli effetti collaterali dei farmaci soprattutto per trattamenti a lungo termine, ci sembra etico e sempre più praticabile offrire ai pazienti questa possibilità terapeutica con buone

evidenze di successo. Inoltre, ridurre il tempo di malattia operando i pazienti in età giovanile, riduce anche il rischio di complicanze psichiatriche che spesso gravano sui pazienti operati in età adulta e con una vita già compromessa dalla malattia.

# BIBLIOGRAFIA

---

- Barkovich, AJ, R Guerrini, RI Kuzniecky, GD Jackson, e WB Dobyns. «A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012.» *Brain*, 2012: 135(Pt 5): 1348-69.
- Barkovich, AJ, RI Kuzniecky, GD Jackson, et al. «A developmental and genetic classification for malformations of cortical development.» *Neurology*, 2005: 65: 1873-1887.
- Barkovich, AJ, WB Dobyns, e R Guerrini. «Malformations of Cortical Development and Epilepsy.» *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015: 5: a022392.
- Bartolomei, F, et al. «Long term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy.» *Neurology*, 2008: 70(19):1658-63.
- Baulac, M, et al. «Epilepsy priorities in Europe: A report of the ILAE-IBE Epilepsy Advocacy Europe Task Force.» *Epilepsia*, 2015: 56(11): 1687-1695.
- Baulac, M, H De Boer, C Elger, et al. «The Written Declaration on Epilepsy: an important achievement for Europe and beyond.» *Seizure*, 2012: 2175-76.
- Beaumanoir, A, et al. *L'anamnesi delle crisi epilettiche nel bambino*. Milano: Franco Angeli. Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani ONLUS, 2004.
- Behr, C, MA Goltzene, G Kosmalski, E Hirsch, e P Ryvulin. «Epidemiology of epilepsy.» *Reveu Neurologique*, 2016: 172:27-36.
- Behrens, E, J Schramm, J Zentner, e R König. «Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures.» *Neurosurgery*, 1997: 41(1): 1-9.
- Berg, A, 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.
- Berg, AT, e JJ Millichap. «The 2010 revised classification of seizures and epilepsy.» *Continuum (Minneapolis)*, 2013: (3 Epilepsy): 571-97.
- Berkovic, SF. «Genetics of human epilepsy.» *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015: doi: 10.1101/cshperspect.a022400.
- Bier, AD, e JT Rutka. «Hemispherectomy: historical review and recent technical advances .» *Neurosurg Focus*, 2013: 34(6): E11.
- Bittar, RG, JV Rosenfeld, GL Klug, IJ Hopkins, e AS Harvey. «Resective surgery in infants and young children with intractable epilepsy.» *J Clin Neurosci*, 2002: 9: 142-146.

- Blumcke, I, et al. «The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission.» *Epilepsia*, 2011: 52: 158-174.
- Champeaux, C, C Marchal, e L Valton. «Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: A retrospective bicentric cohort study of 101 patients operated on between 1999 and 2010.» *Neurochirurgie*, 2016: S0028-3770(16)30009-1. doi: 10.1016/j.neuchi.2016.01.005.
- Chassoux, F, et al. «FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias.» *Neurology*, 2010: 75(24):2168-75
- Citterio, A. *Neuroimaging nelle epilessie*. s.d.
- Cossu, M, et al. «Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors.» *Epilepsia*, 2013: 54 Suppl 9:115-22. doi: 10.1111/epi.12455.
- Cossu, M, et al. «Stereo-EEG-guided radio-frequency thermocoagulations of epileptogenic grey matter nodular heterotopy.» *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014: 85: 611-617.
- Crino, PB. «Focal Cortical Dysplasia.» *Semin Neurol*, 2015: 35: 201-208.
- Cross, JH, et al. «Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the subcommission for pediatric epilepsy surgery.» *Epilepsia*, 2006: 47: 952-959.
- de Flon, P, E Kumlien, C Reuterwall, e P Mattsson. «Empirical evidence of underutilization of referrals for epilepsy surgery evaluation.» *Eur J Neurol*, 2010: 17: 619-625.
- Dewar, SR, e HC Pieters. «Perceptions of epilepsy surgery: A systematic review and an explanatory model of decision-making .» *Epilepsy & Behaviour*, 2015: 44: 171-178.
- Di Rocco, C, KN Fountas, e L Massimi. In *Anatomical hemispherectomy, in Çataltepe O, Jallo GI (eds): Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assessment and Surgical Treatment*, 215-224. New York: Thieme, 2010.
- Durà Travè, T, ME Yoldi Petri, e F Gallinas Victoriano. «Incidence of epilepsy in 0-15 years-old.» *An Pediatr (Barc)*, 2007: 67(1): 37-43.
- Engel, JJ. «Outcome with respect to epileptic seizures.» In *Surgical treatment of the epilepsies*, di Engel J Jr, 553-71. New York: Raven Press, 1987.
- Engel, JJ. «Report of the ILAE classification core group.» *Epilepsia*, 2006: 47(9): 1558-68.
- Englot, DJ, D Ouyang, PA Garcia, NM Barbaro, e EF Chang. «Epilepsy surgery trends in the United States, 1990-2008.» *Neurology*, 2012: 78: 1200-1206.
- Fallah, A, et al. «Resective Epilepsy Surgery for Tuberous Sclerosis in Children: Determining Predictors of Seizure Outcomes in a Multicenter Retrospective Cohort Study.» *Neurosurgery*, 2015: 77(4): 517-24.

- Fisher, RS, et al. «A practical clinical definition of epilepsy.» *Epilepsia*, 2014: 55(4):475–482. doi: 10.1111/epi.12550.
- Fisher, RS, et al. «Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy.» 2016.
- Fisher, RS, et al. «Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).» *Epilepsia*, 2005: 46(4): 470–2.
- Fohlen, M, A Lellouch, e O Delalande. «Hypothalamic hamartoma with refractory epilepsy: surgical procedures and results in 18 patients.» *Epileptic Disord*, 2003: 5(4): 267-73.
- Gaitanis, J, e J Donahue. «Focal cortical dysplasia.» *Pediatr Neurol*, 2013: 49(2): 79-87. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.024.
- Glass, HC, et al. «Contemporary Profile Seizures in Neonates. A Prospective CoHort Study.» *J Pediatr*, 2016: pii: S0022-3476(16)00416-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.035. [Epub ahead of print].
- Gobbi, G., J. Sarajlija, S. Leonardi, E. Di Pietro, F. Zara, e P. Striano. «La genetica delle epilessie e le epilessie genetiche.» *Neurologia pediatrica* 44, n. 176 (2014): 226-239.
- Graham, D, MM Tisdall, e D Gill. «Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: A systematic review.» *Epilepsia*, 2016: doi: 10.1111/epi.13408. [Epub ahead of print].
- Guan, J, M Karsy, K Ducis, e Bollo RJ. «Surgical strategies for pediatric epilepsy.» *Transl Pediatr*, 2016: 5(2): 55-66.
- Guénot, M, J Isnard, P Ryvlin, C Fischer, F Mauguière, e M Sindou. «SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results.» *Epilepsia*, 2004: 45(1): 1368-74.
- Guerrini, R. «Epilepsy in children.» *Lancet*, 2006: 367: 499–524.
- Guerrini, R, e C Barba. «Malformations of cortical development and aberrant cortical networks: epileptogenesis and functional organization.» *J Clin Neurophysiol*, 2010: 27(6): 372-9. doi: 10.1097/WNP.0b013e3181fe0585.
- Guerrini, R, et al. «Overview of presurgical assessment and surgical treatment of epilepsy from the Italian League Against Epilepsy.» *Epilepsia*, 2013: 54(Suppl. 7):35–48, 2013 doi: 10.1111/epi.12308.
- Gupta, A, E Wyllie, e WE Bingaman. «Epilepsy surgery in infants and children.» In *The treatment of epilepsy. Principles & practice*, di E Wyllie, A Gupta e DK (eds) Lachhwani, 1143-1157. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

- Harvey, AS, JH Cross, S Shinnar, e GW Mathern. «Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients.» *Epilepsia*, 2008; 49: 146-155 (Erratum in *Epilepsia* 54: 1140, 2013).
- Holmes, GL. «The 2008 Judith Hoyer lecture: Epilepsy in children: listening to mothers.» *Epilepsy Behav*, 2009; 16: 193-202.
- ILAE, Commission on Classification and Terminology of. «Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.» *Epilepsia*, 1981; 22:489-50.
- ILAE, Commission on Classification and Terminology of. «Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.» *Epilepsia*, 1989; 30(4):389-99.
- Jehi, L, et al. «Development and validation of nomograms to provide individualised predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery: a retrospective analysis.» *Lancet Neurol*, 2015; 14(3):283-90.
- Jenny, B, et al. «Pediatric epilepsy surgery: could age be a predictor of outcomes?» *J Neurosurg Pediatr*, 2016; 29: 1-7 [Epub ahead of print].
- Jin, P, D Wu, X Li, L Ren, e Y Wang. «Towards precision medicine in epilepsy surgery.» *Ann Transl Med*, 2016; 4(2):24.
- Jobst, BC, e GD Cascino. «Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review.» *JAMA*, 2015; 313(3):285-93.
- Johnson, RD, e RJ Stacey. «The impact of new imaging technologies in neurosurgery.» *Surgeon*, 2008; 6(6):344-9.
- Jones, AI, e GD Cascino. «Evidence on Use of Neuroimaging for Surgical Treatment of Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review.» *JAMA*, 2016; 73(4): 464-70. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4996.
- Korff, CM, e IE Scheffer. «Epilepsy classification: a cycle of evolution and revolution.» *Curr Opin Neurol*, 2013; 26(2):163-7.
- Kossoff, EH, et al. «Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group.» *Epilepsia*, 2009; 50(2):304-17.
- Krishnaiah, B, S Ramaratnam, e LN Ranganathan. «Subpial transection surgery for epilepsy.» *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 12:CD008153.
- Krishnaiah, B, S Ramaratnam, e LN Ranganathan. «Subpial transection surgery for epilepsy.» *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 12:CD008153.
- Kwan, P, e MJ Brodie. «Early identification of refractory epilepsy.» *N Engl J Med*, 2000; 342(5): 314-9.

- Kwan, P, et al. «Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.» *Epilepsia*, 2010: 51: 1069-77.
- Kwon, CS, et al. «Resective focal epilepsy surgery - Has selection of candidates changed? A systematic review.» *Epilepsy Res*, 2016: 122:37-43. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.007.
- Lew, SM, AE Matthews, e AL, Hartman, et al. «Posthemispherectomy hydrocephalus: results of a comprehensive, multiinstitutional review.» *Epilepsia*, 2013: 54: 383-9.
- Liguori, CL, et al. «Different spectra of genomic deletions within the CCM genes between Italian and American CCM patient cohorts.» *Neurogenetics*, 2008: 9: 25-31.
- Lo Russo, G, et al. «Percorsi diagnostico-terapeutici in Chirurgia dell'Epilessia.» 2009: LICE Commission Report.
- Loddenkemper, T, KD Holland, LD Stanford, P Kotagal, W Bingaman, e E Wyllie. «Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy.» *Pediatrics*, 2007: 119: 930-935.
- Löscher, W. «Mechanisms of drug resistance.» *Epileptic Disord*, 2005: Suppl 1 S3-9.
- Martin, K, CF Jackson, RG Levy, e PN Cooper. «Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy.» *Cochrane Database Syst Rev*, 2016: 2:CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub3.
- Morace, R, et al. «Deep brain stimulation for intractabile epilepsy.» *J Neurosurg Sci*, 2016: 60(2): 189-98.
- Moshè, SL, E Perucca, P Ryvlin, e T Tomson. «Epilepsy: new advances.» *Lancet*, 2015: 385:884-98.
- Mühlebner, A, et al. «Childhood onset temporal lobe epilepsy: Beyond hippocampal sclerosis.» *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016: 228-235.
- Newton, CR, e HH Garcia. «Epilepsy in poor regions of the world.» *Lancet*, 2012: 380: 1193-201.
- Ngugi, AK, SM Kariuki, C Bottomley, I Kleinschmidt, JW Sander, e CR Newton. «Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis.» *Neurology*, 2011: 77: 1005-12.
- Nowell, M, A Miserocchi, e AW McEvoy. «Tumors in epilepsy.» *Semin Neurol*, 2015: 35: 209–217.
- Palmini, A, et al. «Terminology and classification of the cortical dysplasias.» *Neurology*, 2004: 62(6 Suppl 3): S2-8.
- Panayiotopoulos, CP. «The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: Critical review and contribution.» *Epilepsia*, 2012: 53(3): 399-404. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03381.x.

- Perucca, P, e FG Gilliam. «Adverse effects of antiepileptic drugs.» *Lancet Neurol*, 2012; 11: 792-802.
- Régis, J, et al. «Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery.» *Childs Nerv Syst*, 2006; 22(8): 881-95.
- Rosati, A, S De Masi, e R Guerrini. «Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy.» *CNS*, 2015; 29: 847–863.
- Scharfman, H.E. «The Neurobiology of Epilepsy.» *Curr Neurol Neurosci Rep* 7(4) (2007): 348–354.
- Scheffer, IE, SF Berkovic, G Capovilla, e et al. «The organization of the epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology» *Available online:*  
<http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Documents/OrganizationEpilepsy.pdf>, 2014.
- Scherer, C, S Schuele, L Minotti, S Chabardes, D Hoffmann, e P Kahane. «Intrinsic epileptogenicity of an isolated periventricular nodular heterotopia.» *Neurology*, 2005; 65(3): 495-6.
- Schmitz, B. «Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior.» *Epilepsia*, 2006; 47 Suppl 2: 28-33.
- Schramm, J, AF Aliashkevich, e T Grunwald. «Multiple subpial transections: outcome and complications in 20 patients who did not undergo resection.» *J Neurosurg*, 2002; 97(1): 39-47.
- Schramm, J, e H Clusmann. «The surgery of epilepsy.» *Neurosurgery*, 2008; 62 Suppl 2:463-81; discussion 481. doi: 10.1227/01.neu.0000316250.69898.23.
- Schramm, J, S Kuczaty, R Sassen, CE Elger, e M von Lehe. «Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients.» *Acta Neurochir*, 2012; 154: 2017–2028 doi 10.1007/s00701-012-1481-3.
- Shorvon, SD. «The etiologic classification of epilepsy.» *Epilepsia*, 2011; 52(6): 1052–1057 doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x.
- Sillanpää, M. «Long-term outcome of epilepsy.» *Epileptic Disord*, 2000; 2: 79–88.
- Spencer, SS, et al. «Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis.» *Epilepsia*, 2002; 43(2): 141-5.
- Stafstrom, CE, e L Carmant. «Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists.» *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015; 5:a022426.
- Staley, K. «Molecular mechanisms of epilepsy.» *Nat Neurosci.*, 2015; 18(3): 367–372 doi:10.1038/nn.3947.
- Steinbok, P, et al. «Epilepsy surgery in the first 3 years of life: a Canadian survey.» *Epilepsia*, 2009; 50: 1142-1149.



- Sugimoto, T, H Otsubo, PA Hwang, HJ Hoffman, V Jay, e OC III Snead. «Outcome of epilepsy surgery in the first three years of life.» *Epilepsia*, 1999: 40: 560-565.
- Swarztrauber, K, S Dewar, e JJ Engel. «Patient attitudes about treatments for intractable epilepsy.» *Epilepsy Behav*, 2003: 4: 19-25.
- Talairach, J, J Bancaud, G Szikla, A Bonis, S Geier, e C Vedrenne. «New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotaxic methodology and therapeutic results. 1. Introduction and history.» *Neurochirurgie*, 1974: Suppl 1: 1-240.
- Tassi, L, et al. «Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes.» *Brain*, 2005: 128(Pt 2): 321-37.
- Tassi, L, et al. «Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome.» *Brain*, 2002: 125(Pt 8): 1719-32.
- Tebo, CC, AI Evins, PJ Christos, J Kowon, e TH Schwartz. «Evolution of cranial epilepsy surgery complication rates: a 32-year systematic review and meta-analysis.» *J Neurosurg*, 2014: 120(6): 1415-27.
- Télez-Zenteno, JF, L Hernández-Ronquillo, S Buckley, R Zahagun, e S Rizvi. «A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy.» *Epilepsia*, 2014: 55(6): 829-34.
- Teutonico, F, et al. «Epilepsy surgery in children: Evaluation of seizure outcome and predictive elements.» *Epilepsia*, 2013: 54(Suppl. 7): 70–76, 2013.
- Teutonico, F, et al. «Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: early predictive elements and outcome.» *Childs Nerv Syst*, 2008: 24(12): 1437-45.
- Thurman, DJ, et al. «Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy.» *Epilepsia*, 2011: 52 (suppl 7): 2–26.
- Tonini, C, et al. «Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis.» *Epilepsy Research*, 2004: 62: 75-87.
- Vasudevan, C, e M Levene. «Epidemiology and aetiology of neonatal seizures.» *Sem Fetal Neonatal Med*, 2013: 18(4): 185-91.
- Veggiotti, P., et al. «The ketogenic diet for Dravet syndrome and other epileptic encephalopathies: An Italian consensus.» *Epilepsia*, 2011: 52(Suppl. 2): 83–89
- Vezyroglou, K, e JH Cross. «Targeted Treatment in Childhood Epilepsy Syndromes.» *Curr Treat Options Neurol*, 2016: 18: 29 doi 10.1007/s11940-016-0407-4.
- Wang, DD, et al. «Surgical management of medically refractory epilepsy in patients with polymicrogyria.» *Epilepsia*, 2016: 57(1): 151–161, 2016.
- Wellmer, J, CM Quesada, L Rothe, CE Elger, CG Bien, e H Urbach. «Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages.» *Epilepsia*, 2013: 54(11): 1977–1987.

- West, S, et al. «Surgery for Epilepsy.» *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015: (7): CD010541. doi: 10.1002/14651858.CD010541.pub2.
- Wiebe, S, e N Jetté. «Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why?» *Curr Opin Neurol*, 2012: 25: 187-193.
- Wieser, HG, et al. «ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery.» *Epilepsia*, 2001: 42(2): 282-6.
- Wilfong, AA, e DJ Curry. «Hypothalamic hamartomas: optimal approach to clinical evaluation and diagnosis.» *Epilepsia*, 2013: 54 Suppl 9:109-14. doi: 10.1111/epi.12454.
- <https://www.epilepsydiagnosis.org>

Ringrazio il Prof. U. Balottin e il Prof. P. Veggiotti  
per avermi dato la possibilità di vivere l'esperienza formativa  
di cui questa tesi è il frutto  
e il Dr. Lo Russo per aver accolto la loro richiesta.

Ringrazio il Dr. Mai per aver capito in fretta che, più che la "scenziata",  
da grande voglio fare il dottore.