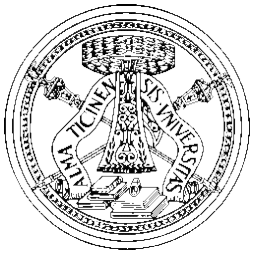


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA

Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile

Direttore: Chiar.mo Prof. U. Balottin

SINDROME DI LENNOX-GASTAUT: PERCORSI TERAPEUTICI DI UN'EPILESSIA FARMACORESISTENTE

Relatore:
Chiar.mo Prof.Umberto Balottin

Tesi di Specializzazione di:
Mariachiara Cortesi
Matr. N. 327200/35

Anno Accademico 2009-2010

…Alla mia famiglia di ieri…

…e di oggi…

INDICE

INTRODUZIONE

Premessa...……1

Cenni storici……..3

Problemi di definizione…….3

Incidenza della sindrome di Lennox Gastaut……4

Classificazione ed eziologia……..……5

Identificazione della sindrome…….....7

Tipi di crisi principali……...9

Difficoltà di apprendimento……12

Caratteristiche EEG……13

Definizione diagnostica e problematiche di diagnosi differenziale……18

Decorso e prognosi…….22

MATERIALI E METODI

Scopo della ricerca……..24

Campione……24

Analisi statistica……..26

RISULTATI

DISCUSSIONE

Terapie farmacologiche convenzionali……...44

Altri interventi farmacologici…….48

Interventi non farmacologici……...49

Valutazione dei risultati……..52

Percorsi terapeutici nella LGS……57

CONCLUSIONI……61

BIBLIOGRAFIA……..…….63

INTRODUZIONE

INTRODUZIONE

Premessa

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) rappresenta una grave forma di epilessia ad esordio in età infantile, che occorre con una prevalenza del 1-10% di tutte le epilessie infantili con un picco di incidenza nelle età comprese tra i 3 e i 5 anni.

La LGS è un'encefalopatia epilettica, classificata come tale a livello internazionale, le cui principali caratteristiche sono la consistente frequenza delle crisi, un'attività elettrica importante e una gestione farmacologica particolarmente impegnativa (ILAE 1989).

Può presentarsi come risultato secondario di un danno cerebrale sia durante il periodo pre-perinatale che postnatale (forme sintomatiche), oppure può manifestarsi in bambini precedentemente sani (criptogeniche). Le crisi epilettiche associate alla LGS possono insorgere "de novo" o possono rappresentare la prosecuzione di altri disturbi epilettici severi, come gli spasmi infantili. La definizione di tale sindrome si basa sulla presenza della triade sintomatologia costituita da:

- crisi epilettiche polimorfe (tra queste fondamentali appaiono le crisi toniche, atoniche e le assenze atipiche);
- un pattern elettrico intercritico caratterizzato da complessi "punta onda lenta" diffusi, con una specifica attività rapida in sonno;
- la presenza di una disfunzione cognitiva (da moderata a grave).

Le cause, la storia naturale della malattia, i diversi tipi di crisi che progressivamente arricchiscono il quadro clinico e le specifiche caratteristiche elettroencefalografiche non risultano essere patognomoniche per la LGS e per questo motivo, tali variabili, rendono spesso difficile una diagnosi differenziale specie nelle fasi di esordio della malattia. La complessa eterogeneità fenotipica ed eziologica associata ad una incertezza dal punto di vista nosologico rende ancora più complesso e difficile l'approccio terapeutico. Il termine di LGS viene infatti spesso utilizzato per definire forme severe di epilessia a esordio nell'infanzia caratterizzate da molteplici tipi di crisi farmacoresistenti, includendo anche varie forme che in realtà differiscono dal punto di vista prognostico e terapeutico.

Attualmente non esistono linee guida specifiche per il trattamento della LGS e, trattandosi di crisi resistenti di vario tipo, la terapia è spesso costituita da combinazioni di più farmaci (Veggiotti 2007).

Recentemente l'EMEA ha approvato come possibile opzione terapeutica per pazienti affetti da LGS un nuovo farmaco, la Rufinamide, che da primi studi effettuati sembrerebbe essere promettente (Glauser 2008; Perucca 2008).

A fianco del trattamento farmacologico standard sono inoltre stati proposti altri approcci terapeutici quali la dieta chetogenica (Kossof 2008), indicata anche in altri casi di encefalopatia epilettica, cicli cortisonici e la stimolazione del nervo vago.

In ultimo, non è esclusa, sulla base di esperienze internazionali, la possibilità di un approccio chirurgico palliativo tramite l'intervento di callosotomia (Clarke 2007).

Cenni storici

La sindrome di Lennox-Gastaut, dal punto di vista elettroclinico, viene definita per la prima volta nel 1966, dalla Scuola di Marsiglia, in Francia, (Gastaut 1966), dopo la tesi in medicina di Charlotte Dravet e le pubblicazioni di Gastaut e suoi collaboratori (Gastaut 1963) e di Sorel.

Gastaut e collaboratori suggerirono inizialmente il termine di "Sindrome di Lennox" per descrivere un quadro di encefalopatia epilettica ad esordio infantile, caratterizzata dal punto di vista elettroencefalografico da complessi di punte onde lente diffusi e, relativamente alla clinica, da crisi polimorfe (incluse crisi toniche), come riportato per la prima volta da Lennox e Davis (Lennox 1950). Il termine di "Sindrome di Lennox-Gastaut" fu introdotto solo successivamente (Niedermeyer 1969) ed ebbe presto un vasto riconoscimento in ambito scientifico anche se i criteri per la definizione di tale disturbo sono stati modificati e rivisti nel tempo. La sindrome è stata ulteriormente delineata tra il 1966 ed il 1972 ed una definizione di LGS fu proposta da Beaumanoir (Baeumanoir 1985) ed adottata dalla Commissione di Classificazione della Lega Internazionale Contro l'Epilessia nel 1989 (1989).

Problemi di definizione

Come sopra accennato, il termine LGS è spesso utilizzato in maniera troppo ampia ed imprecisa per descrivere varie sindromi epilettiche dell'infanzia gravi ed intrattabili. Con la connotazione di Lennox-Gastuat si includono talvolta con troppa facilità tipi differenti di epilessia, come alcuni dei disturbi epilettici che presentano crisi prevalentemente mioclonico-astatiche, per le quali gli outcomes e le terapie possono essere diversi. L'incertezza nosografica è ulteriormente accentuata dal fatto

che le crisi principali (toniche, atoniche ed assenze atipiche) non sono sempre presenti fin dall'esordio della malattia e che il pattern intercritico di punte-onda lente associato alla LGS non è così patognomonico. In aggiunta alle crisi "tipiche", possono essere presenti altri tipi di crisi (ad es. focali o miocloniche) e associarsi altre caratteristiche elettroencefalografiche. Una consistente proporzione dei casi sfugge così ad una classificazione precisa e la diagnosi differenziale si basa sulla proporzione quantitativa dei diversi tipi di crisi e sulle anomalie elettroencefalografiche intercritiche piuttosto che su altre caratteristiche specifiche (Arzimanoglou 2004),(Arzimanoglou, Guerrini et al. 2004). Queste incertezze nosologiche vengono confermate anche dai risultati ottenuti dai diversi studi relativi alla prognosi di pazienti con LG o dai criteri di inclusione per vari trials farmacologici. Alla luce della prognosi negativa di questa sindrome, specie per quanto riguarda lo scarso controllo delle crisi e il deterioramento cognitivo, il termine LGS dovrebbe essere utilizzato con particolare cautela. La distinzione tra caratteristiche elettroencefalografiche e cliniche essenziali rispetto a quelle accessorie potrebbe aiutare il clinico a distinguere la LGS da altri disturbi epilettici con differente prognosi.

Incidenza della Sindrome di Lennox-Gastaut

La frequenza della LGS è stata stimata essere tra l'1 e il 10% di tutte le epilessie ad esordio infantile. Tale quadro è probabilmente vicino alla realtà, ma una elevata incidenza è stata osservata nei centri di terzo livello per la cura dell'epilessia che usualmente gestiscono pazienti con forme gravemente resistenti. L'attuale e reale

incidenza nella popolazione è scarsamente conosciuta a motivo dei bias di selezione dei pazienti inviati e a causa delle diverse definizioni in uso.

Studi epidemiologici dimostrano che la proporzione di LGS sembra essere stabile tra varie popolazioni. La prevalenza di LGS in bambini intellettivamente deficitari è stata riportata essere dello 0,06 per 1000 (Steffenburg 1998) mentre la percentuale di LGS in pazienti istituzionalizzati e con ritardo mentale potrebbe essere più alta del 16.3%. I soggetti di sesso maschile presentano LGS con una percentuale più alta (63% contro il 54% di quella femminile).

Nella maggioranza l'esordio si colloca tra 1 e 7 anni, mentre il picco d'incidenza sarebbe tra i 3 e i 5 anni; più del 20% dei casi presenta un esordio prima dei 2 anni. Tuttavia è stato rilevato anche un possibile inizio nella tarda età infantile, in adolescenza o addirittura in giovani adulti (Roger et al., 1987).

Classificazione ed eziologia

Nella classificazione operata nel 1989 dalla ILAE (Lega Internazionale Contro l'Epilessia), la LGS viene descritta all'interno delle forme di epilessia generalizzate. Tuttavia sappiamo che la sindrome può insorgere anche come conseguenza di un danno focale cerebrale e pertanto presentarsi con crisi focali o multifocali. Per questo motivo la classificazione più appropriata sembra essere quella all'interno delle encefalopatie epilettiche, come suggerito successivamente dalla ILAE stessa nelle successive revisioni (Engel 2001).

L'eziologia della sindrome appare piuttosto eterogenea. Danni organici cerebrali rivestono un ruolo preponderante, mentre fattori di ordine genetico sono generalmente valutati come meno rilevanti. E' comunque da tenere in considerazione che il dato di storia familiare positiva per epilessia varia da un 2.5% a un 47.8% (Dravet and Roger, 1988). Questa notevole discrepanza è probabilmente dovuta ai diversi criteri diagnostici spesso utilizzati e riflette le problematiche di carattere nosologico implicate con questa sindrome.

LGS sintomatica e LGS "probabilmente sintomatica" (criptogenetica)

La maggior parte dei casi di LGS (75%) presenta una causa sottostante riconosciuta: queste forme vengono definite "sintomatiche" o "secondarie" (Ferrie 2009). Un 20% circa dei casi ha presentato una pregressa sindrome di West. D'altra parte, bambini con LGS ma senza una storia positiva per spasmi nel primo anno di vita, possono presentare come patologie sottostanti malformazioni corticali, malattie neurocutanee (es. sclerosi tuberosa), alterazioni cerebrali secondarie a danni in epoca pre-perinatale (eventi ipossico-ischemici, infezioni, traumi), e infine, sebbene più raramente, malattie metaboliche (Markland 2003). Sebbene le anomalie cerebrali che sono all'origine della LGS siano di solito diffuse, queste possono essere multifocali o anche focali. La LGS secondaria ad anomalie focali può talvolta essere trattata con chirurgia re sezionale (Quarato 2002). Molti bambini con LGS hanno diagnosi pre-esistenti di paralisi cerebrali, difficoltà di apprendimento o problemi comportamentali (Ferrie 2009). Inoltre, molti hanno avuto crisi epilettiche precedenti all'esordio della LGS anche se non avevano una precedente storia di sindrome di West. Nella maggior parte dei casi le cause sottostanti alla LGS sono evidenti ma nel

caso contrario è opportuno classificare la condizione come probabilmente sintomatica (sinonimo di criptogenetica) (Ferrie 2009).

LGS idiopatica

In circa il 25% dei casi la LGS si manifesta in bambini con uno sviluppo psicomotorio normale e senza reperti obiettivi di anomalie identificabili (Marland2003). Questi casi sono stati tradizionalmente classificati come criptogenetici. Ciononostante l'utilizzo di questo termine differisce da quello usualmente impiegato in epilettologia. Negli anni recenti molti autori hanno considerato questi casi come idiopatici. Il ruolo di fattori genetici nei casi di LGS idiopatica rimane tuttora da chiarire (Ferrie 2009).

Identificazione della sindrome

La classica triade della LGS, quando la sindrome si è manifestata completamente, comprende molti tipi di crisi che includono crisi toniche, ritardo mentale e patterns elettroencefalografici intercritici di complessi lenti punta-onda diffusi (vedi tabella riassuntiva sotto). Alcuni autori considerano la presenza di ritmi rapidi (10Hz) associati ad attacchi clonici o che insorgono con manifestazioni sfumate in particolare durante le fasi non-REM, come un altro criterio elettrico essenziale. La diagnosi di LGS dipende dall'associazione tra queste specifiche caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche.

Onset

- Usually before the age of 8 years. Occurrence rates peak between 3 and 5 years of age, although late cases in early adulthood have been reported
- In young children with no obvious recognised cause (ie, cryptogenic), LGS usually begins with episodes of drop attacks, followed by other types of seizures
- The full clinical picture can also gradually develop after infantile spasms and West syndrome
- Interrictal EEG when the patient is awake is usually abnormal from the onset of the syndrome. Reactivity of background rhythms might be conserved; these rhythms are usually slow and poorly organised for the age of the child. EEG patterns when asleep can be normal at this stage
- Cause is heterogeneous. Brain damage (focal or multifocal abnormalities of cortical development, tuberous sclerosis, and, less commonly, acquired destructive lesions or metabolic diseases) plays a major role, whereas genetic factors are regarded to be less important
- Neurological symptoms can be absent, depending on the underlying cause
- Psychomotor development at the time of first seizures seems normal or the child might present with a homogeneous delay in development (of varying degrees) with or without signs of a personality disorder

State period*

- Several seizure types: tonic seizure is the characteristic, prerequisite type of seizure associated with LGS; atypical absences are associated with a decrease in consciousness; atonic or astatic types are characterised by abrupt falls and are usually associated with a loss of consciousness; other seizure types that might occur include myoclonic, partial, or generalised tonic-clonic, although these are seen less frequently
- Episodes of non-convulsive status: these episodes are commonly characterised by the alternation of tonic attacks and episodes of confused behaviour, frequently with erratic myoclonic activity of the face and upper limbs, which can last for hours to weeks
- Characteristic EEG abnormalities: these abnormalities are bursts of diffuse slow spike-waves at 2–2·5 cycles/s in the interictal EEG when the patient is awake or bursts of fast rhythmic waves and slow polyspikes and generalised fast rhythms at about 10 cycles/s during sleep
- Developmental delay: this delay increases with time, with a clear loss of skills and, often, with the presence of psychotic symptoms

Evolution

- LGS is a chronic disorder. Epilepsy, although less active, remains untreatable. The intellectual and psychological deficits tend to worsen
- The EEG recording when the patient is awake remains replete with slow spike-waves and the EEG recording when asleep with rapid rhythms

EEG=electroencephalogram. LGS=Lennox-Gastaut syndrome. *The clinical picture remains relatively stable in comparison to the onset period.

Tipi di crisi principali

Crisi toniche

Le crisi toniche sono il tipo di crisi più caratteristico nella LGS (Gastaut 1966, Chevrie 1972) e la loro presenza è un prerequisito per porre diagnosi. La frequenza di questo tipo di crisi è però variabile: un'incidenza più elevata è stata osservata in una serie di pazienti nei quali la registrazione durante il sonno era stata effettuata in modo sistematico. Le crisi toniche non sono necessariamente presenti fin dall'esordio e l'età dei pazienti all'inclusione potrebbe essere un altro possibile fattore che spiegherebbe tale variazione nella prevalenza. Con il termine "tonico" si intende precisamente un "aumento sostenuto della contrazione muscolare che dura da pochi secondi ad alcuni minuti". Tale contrazione potrebbe essere limitata a movimenti flessori della testa e del tronco con apnea, di solito preceduti da un breve pianto (sottotipo "assiale") che si associa ad abduzione ed elevazione degli arti includendo solitamente le braccia con i pugni serrati (arizomeliche); oppure può colpire la maggior parte dei muscoli (attacchi globali tonici) e la parte distale degli arti (Gastaut 1972). La presenza di smorfie e l'irrigidimento transitorio del tronco e della parte prossimale degli arti può essere sfumata. Quando il paziente è in piedi, la flessione degli arti inferiori e del tronco può causare una caduta del paziente a terra, che complica ulteriormente la diagnosi differenziale con crisi atoniche (o anche miocloniche). Vi sono inoltre anche sottili variazioni cliniche nelle crisi toniche che comprendono, per esempio, una lenta rotazione verso l'alto degli occhi. In questi casi l'uso della poligrafia, che include la registrazione elettromiografica di superficie può risultare particolarmente utile.

Assenze atipiche

Le assenze atipiche (Gastaut 1966, Chevrie 1972) rappresentano il secondo tipo di crisi per frequenza, osservate con una percentuale varia di pazienti dal 13% al 100%. Sembrerebbero strettamente correlate alle assenza tipiche anche se l'inizio e la fine vengono osservati come meno repentini e talora difficilmente vengono riconosciute clinicamente in quanto la perdita di contatto può essere incompleta, permettendo al bambino di continuare a svolgere la sua attività. L'alterazione dello stato di coscienza si può associare ad una riduzione del tono muscolare, ad attacchi mioclonici, scialorrea o lieve ipertonia del collo e dei muscoli retronucali. La coscienza sembra essere spesso conservata. Tuttavia, anche l'esecuzione di compiti semplici e ripetitivi viene ostacolata dalla presenza delle scariche EEG. Il pattern EEG riscontrabile durante le assenze atipiche è variabile. Il classico quadro di punte onda a 3 Hz non è mai stato osservato (Beamanoir 1992; Othahara 1988) e questa è spesso la sola vera chiara differenza dalle assenze tipiche. Spesso si è osservata una scarica a 10 Hz, simile a quelle riscontrabili durante una crisi tonica; in altri casi si registra un burst di onde puntute, tra i 2.5 Hz o meno che inizia con una breve fase di ritmo rapido. Le assenze atipiche non sono scatenate né dall'iperventilazione né dalla SLI. La loro durata di solito varia dai 5 ai 30 secondi.

Cadute improvvise toniche o atoniche

Le cadute improvvise toniche o atoniche ("drop attacks") sono particolarmente pericolose e si verificano in circa il 56% dei pazienti con un quadro eeg di punte-onda lente diffuse. Ciononostante, i cosiddetti "drop attacks", di solito preceduti da una breve scossa mioclonica, si osservano anche in altri sindromi epilettiche (per

esempio nelle epilessie con predominanti crisi mioclono-astatiche) che non necessariamente evolvono in LGS. In considerazione di questo, la presenza di crisi atoniche non è necessariamente diagnostica per un quadro di LGS.

Episodi di stato epilettico non convulsivo

Tra il 50% ed il 75% dei pazienti con LGS hanno episodi di stato epilettico non-convulsivo, che di solito consiste in assenze atipiche discontinue con un variabile stato di coscienza alterata, periodicamente interrotte da brevi crisi ricorrenti di tipo tonico (Arzimanoglou 2004).

Crisi miocloniche

Le crisi miocloniche si verificano in molte sindromi epilettiche generalizzate e dovrebbero esser considerate come caratteristiche associate ma non come caratteristiche di identificazione (Arzimanoglou 2004). Queste crisi sono più brevi (<100 ms) degli eventi tonici ma possono anche loro determinare cadute a terra.

Altri tipi di crisi

In aggiunta alle crisi fondamentali della LGS, altri tipi di attacchi (per esempio crisi focali con o senza secondaria generalizzazione, crisi tonico-cloniche generalizzate e crisi cloniche unilaterali) sono comuni. Questi tipi di crisi di solito si presentano nelle fasi avanzate della LGS ma possono in alcuni casi precedere gli attacchi di base, complicando così la diagnosi differenziale.

Difficoltà di apprendimento

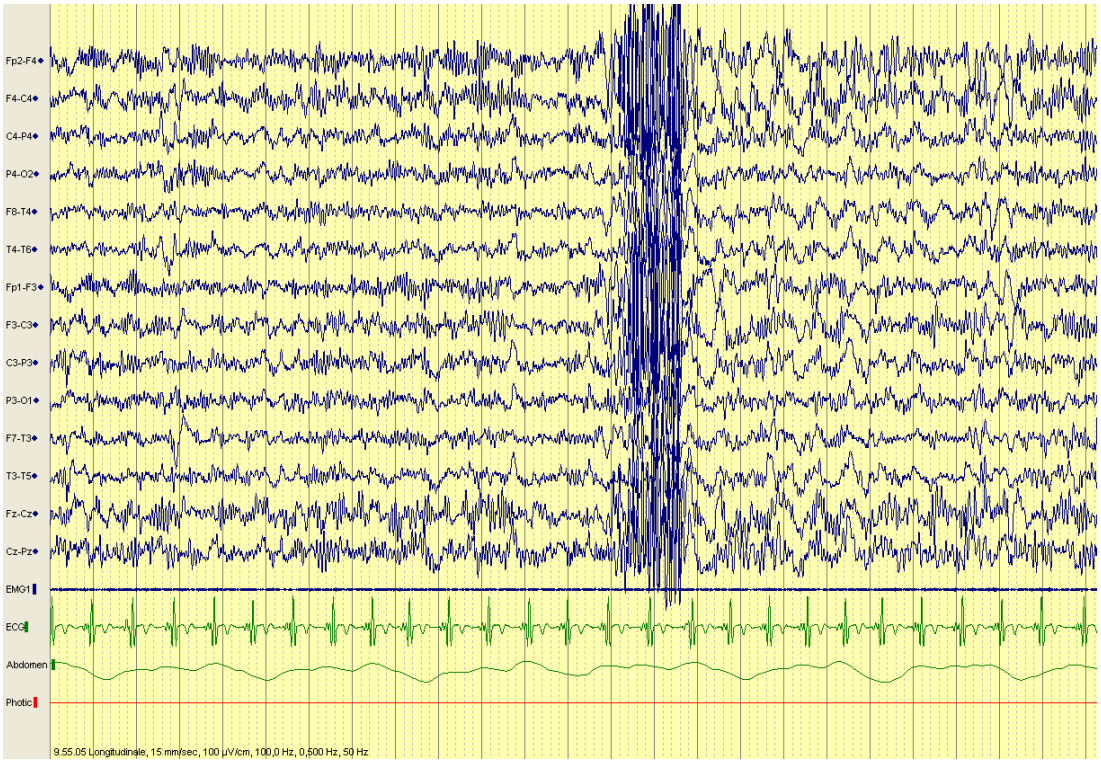
Un grado variabile di ritardo mentale (da lieve a grave) rappresenta la terza componente della classica triade della LGS. Una ridotta proporzione di bambini (10-20%) si configura entro i limiti accettabili di normalità anche dopo lunghi periodi di follow-up, ma di solito anche questi pazienti presentano difficoltà nella vita di tutti i giorni probabilmente determinate da un inevitabile rallentamento dei processi mentali provocato dalle continue crisi. La maggioranza dei pazienti (20-60%) presenta un ritardo nell'apprendimento già all'esordio della LGS (Beaumanoir 2008) associato a segni neurologici o ad anomalie neuroradiologiche (casi secondari o sintomatici). Nei casi criptogenici (30%) lo sviluppo del bambino appare normale prima della comparsa delle prime crisi. La proporzione di pazienti che presenta un deficit cognitivo aumenta dal 75% al 95% entro 5 anni dall'esordio della sindrome (Aicardi 1982, Livingston 1988). Il deterioramento è auto-limitante, non si associa alla presenza di segni neurologici e può essere parzialmente reversibile se l'attività epilettica risulta ben controllata. Sono pochi gli studi neuropsicologici longitudinali e quelli effettuati generalmente presentano un basso potere statistico. Ciononostante l'attività epilettica probabilmente gioca un ruolo importante nel meccanismi sottostanti alle difficoltà cognitive e comportamentali. I disturbi psichiatrici e quelli comportamentali potrebbero anche essere associati alla sindrome epilettica globale della (LGS).

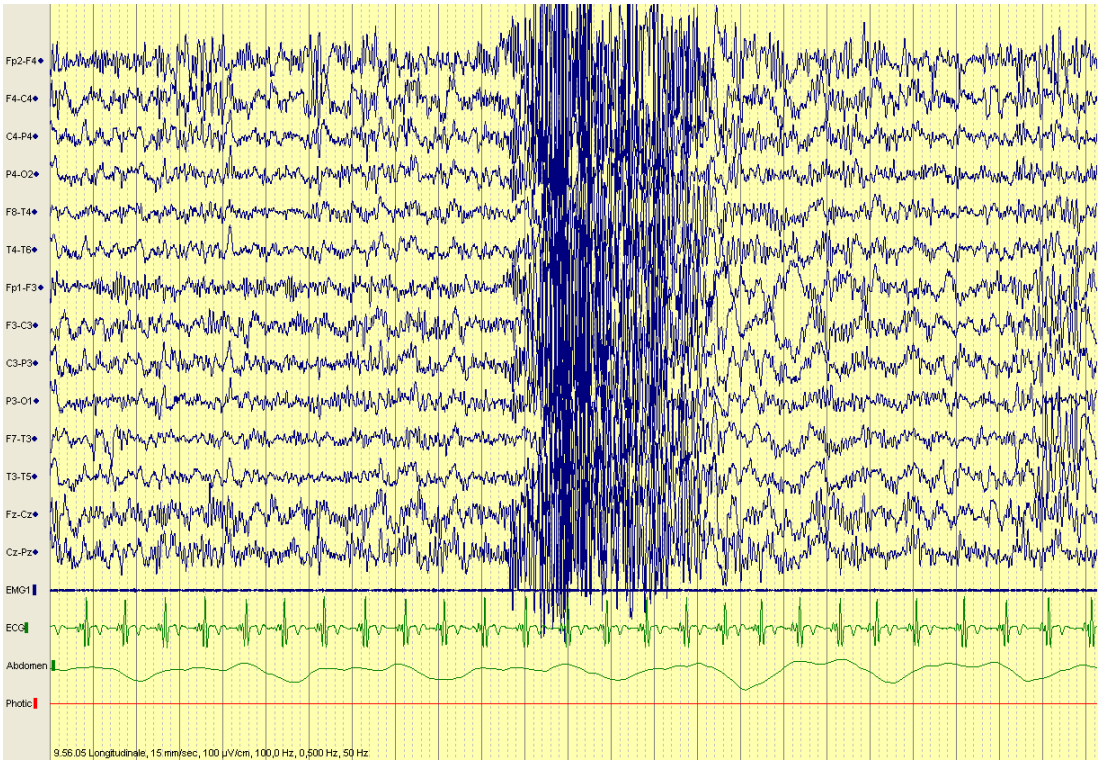
Caratteristiche EEG

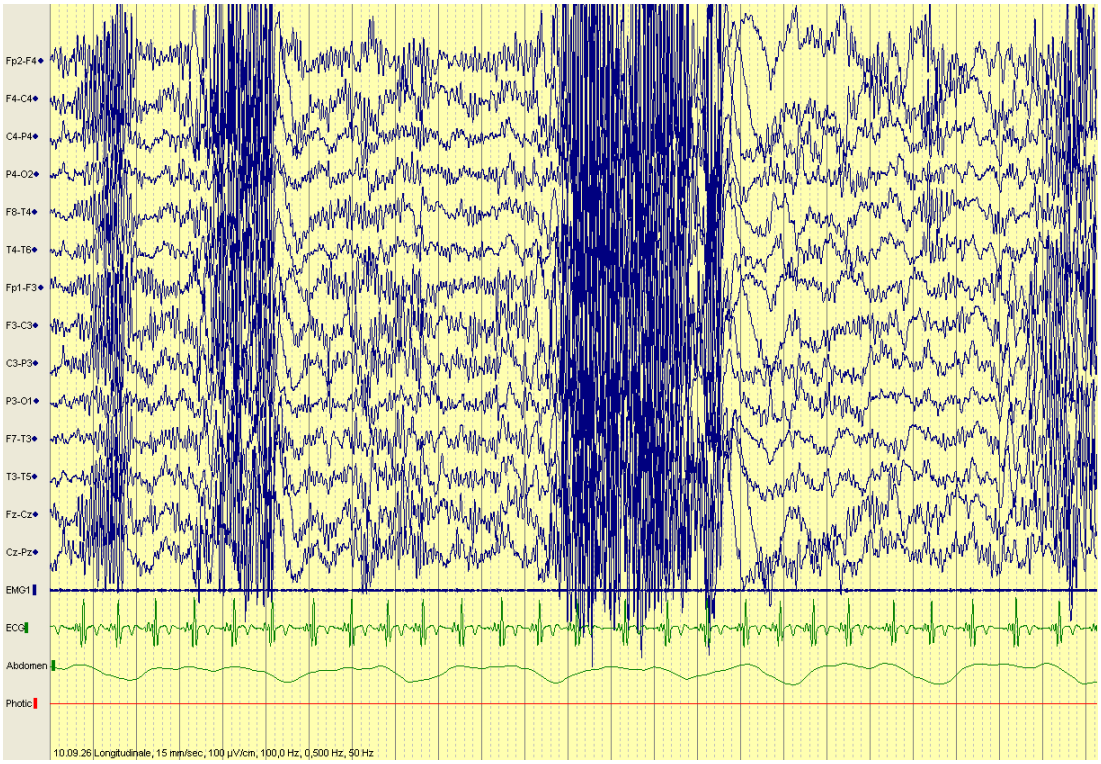
La classica caratteristica EEG intercritica della LGS è il pattern di punta-onda lente (SSW pattern), inizialmente riconosciuto come "petit mal variant pattern", in quanto si pensava potesse essere una variante del pattern tipico di punte onda a 3 Hz del "vero piccolo male" (assenze) che poco tempo prima era stato descritto. In realtà le caratteristiche EEG nella Lennox-Gastaut non hanno alcuna correlazione con la tipologia riscontrabile nel piccolo male. I complessi di SSW consistono di una punta (durata <70ms) o, più frequentemente, di un'onda appuntita (70-200 ms), seguite da un'onda lenta negativa sinusoidale della durata tra i 350 e i 400ms. Una componente positiva è presente tra la componente rapida e quella lenta. Questi complessi sincroni bilaterali si ripetono ad 1-2 Hz. Nelle scariche prolungate parossistiche, punte-onda lente di solito di manifestano in una proporzione più larga delle onde 3Hz osservate durante la registrazione da svegli o durante la fase non-rem del sonno. Anche se punte-onda lente si associano spesso ad un pattern ictale (cioè durante una crisi), in molti casi queste possono anche essere intercritiche e non associarsi a nessun correlato clinico come la confusione o lo sguardo fisso. L'abbondanza, lo sviluppo ed il declino delle caratteristiche punta-onda lente di solito confondono qualsiasi distinzione tra patterns ictali ed intercritici. Punte-onda lente possono quindi essere distinte dalle scariche punte-onda a 3Hz che sono di solito associate a una manifestazione clinica se la loro durata supera i 3s. In aggiunta la stimolazione luminosa in pazienti con LGS tipicamente non riesce ad attivare punta-onda lente, distinguendo la LGS da alcune epilessie miocloniche. Lo scoppio di patterns bilaterali a ritmi veloci (10Hz o più) o di polipunta, chiamato anche attività veloce parossistica, sono registrati durante il sonno profondo. Tali scoppi durano pochi

secondi ma tendono a ripresentarsi a brevi intervalli (Blume 1973, Blume 1999) e sono per lo più identici anche se più brevi degli scoppi osservati di solito nelle crisi toniche cloniche che hanno un ritmo di "recruiting" – un'iniziale riduzione dell'amplitudine seguita da un graduale aumento nell'amplitudine (recruitment)-. Sebbene tali patterns sembrerebbero non avere alcun correlato clinico, le registrazioni poligrafiche possono identificare una breve apnea o una modesta contrazione assiale elettromiografica; quindi una registrazione del sonno non rem potrebbe rendersi necessaria per evidenziare la loro presenza. L'attività veloce parossistica si presenta più facilmente in pazienti con LGS (79%) rispetto a pazienti con punte-onda lente dovute a epilessie focali con secondaria sincronizzazione bilaterale (15%) e questo può essere utilizzato per discriminare da un punto di vista elettroencefalografico le due forme.

Esempi di tracciato elettroencefalografico di un quadro di LGS in una nostra paziente di anni 14. Si osservano scariche diffuse di polipunte e punte-onda interessanti entrambi gli emisferi.




Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
F8-T4
T4-T6
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
F7-T3
T3-T5
Fz-Cz
Cz-Pz
EMG1
ECG
Abdomen
Photic
9.56.05 Longitudinale, 15 mm/sec, 100 µV/cm, 100,0 Hz, 0,500 Hz, 50 Hz


Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
F8-T4
T4-T6
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
F7-T3
T3-T5
Fz-Cz
Cz-Pz
EMG1
ECG
Abdomen
Photic
10.09.26 Longitudinale, 15 mm/sec, 100 µV/cm, 100,0 Hz, 0,500 Hz, 50 Hz

Definizione diagnostica e problematiche di diagnosi differenziale

La diagnosi della LGS dipende dalla combinazione dei criteri elettroclinici descritti sopra. La predominanza di crisi toniche e di patterns a ritmi veloci sono probabilmente le caratteristiche più indicative di tale sindrome. Ciononostante tali caratteristiche non sono necessariamente presenti all'esordio, altri tipi di crisi possono presentarsi prima, le crisi toniche non sono sempre facili da diagnosticare e una registrazione EEG durante il sonno potrebbe rivelarsi d'obbligo anche se non sempre disponibile. La presentazione clinica della LGS rimane eterogenea e le molteplici cause associate alla sindrome possono ulteriormente influenzare la prognosi o le strategie terapeutiche.

L'attenzione ai criteri definiti sopra per la diagnosi di LGS dovrebbe rimuovere dalla considerazione altri disturbi simili in molti pazienti. Ciononostante, come con altri disturbi epilettici, i confini tra le sindromi sono incerti. Per esempio gli spasmi infantili e l'ipsaritmia possono progredire gradualmente in LGS con punte-onda lente che rende conto di circa il 20% dei casi di LGS (Genton 2000).

La distinzione tra uno spasmo lungo (>1s) ed una crisi tonica breve può essere arbitraria (Gastaut 1966), ma la tendenza degli spasmi a raggrupparsi in clusters potrebbe aiutare a distinguere questi due tipi di crisi. Tra i pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, le crisi all'esordio sono di solito miocloniche o miocloniche-astatiche, ci possono essere episodi di stato epilettico non convulsivo e la registrazione EEG può variare tra complessi punta-onda rapidi o lenti (Hoffmann-Riem 2000), suggerendo una presentazione clinica caratterizzata come sindrome di Doose. In una seconda fase alcuni di questi pazienti svilupperanno crisi toniche ed un quadro in

grado di soddisfare i criteri principali per LGS (Arzimanoglou 2004). Invece, altre sindromi epilettiche ad esordio precoce (per esempio l'assenza epilettica ad esordio precoce nell'adolescenza o la sindrome di Dravet) differiscono dalla LGS nella loro presentazione clinica iniziale, nel decorso, nella prognosi e nella terapia e pertanto non dovrebbero essere confuse con la LGS.

Più difficoltosa per una corretta diagnosi differenziale è l'epilessia parziale atipica benigna (Aicardi 1982, Aicardi 2000) conosciuta infatti anche come "sindrome pseudo-Lennox" (Hahn 2000). I bambini con epilessia parziale atipica benigna presentano numerose cadute e anomalie EEG diffuse alla registrazione durante il sonno. Il decorso del disturbo in questi pazienti si caratterizza per periodi attivi con numerose cadute separati da intervalli liberi da crisi che possono durare diversi mesi. La registrazione di episodi di punta onda durante il sonno profondo di solito facilita la diagnosi differenziale della LGS in una fase precoce del disturbo. Inoltre, le crisi toniche e l'attività rapida parossistica non si verificano in questi pazienti. I pazienti con epilessia parziale atipica benigna sono importanti da identificare ai fini prognostici perché, a differenza dei Lennox, questo tipo di epilessia va incontro a remissione durante l'adolescenza.

Le crisi focali e secondarie generalizzate che si originano nel lobo frontale possono produrre caratteristiche cliniche toniche bilaterali, sebbene siano di solito asimmetriche all'inizio della crisi. Inoltre, questi pazienti talvolta hanno registrazioni EEG che mostrano scariche di punte-onda generalizzate come manifestazione di una diffusione veloce attraverso il corpo calloso (bisincronia secondaria). La possibilità di crisi secondariamente generalizzate dovrebbe essere presa in considerazione se

l'esame neurologico o la registrazione EEG intercritica o ictale o l'esame neuroimaging hanno evidenziato evidenti anomalie lateralizzate.

In conclusione, la diagnosi della LGS dipende da una congiunzione di anomalie cliniche ed EEG. C'è un rischio di sottostimare la sindrome a causa di alcuni tipi di crisi che possono insorgere molti mesi prima della comparsa delle punta-onda lente (Gastaut 1966, Chevire 1972) e perché le registrazioni EEG durante il sonno non sono sempre possibili. Ciononostante, siccome le registrazioni EEG durante il sonno sono richieste per la diagnosi di LGS, queste dovrebbero essere sempre rese disponibili al clinico per formulare la diagnosi. Al contrario vi è un rischio di sovra diagnosticare la LGS: una diagnosi per questa sindrome non dovrebbe dipendere solo dalla presenza di scariche a punta-onda lente alla registrazione EEG,così come i pazienti che presentano solamente crisi toniche o cadute non necessariamente devono soddisfare i criteri di inclusione per la LGS.

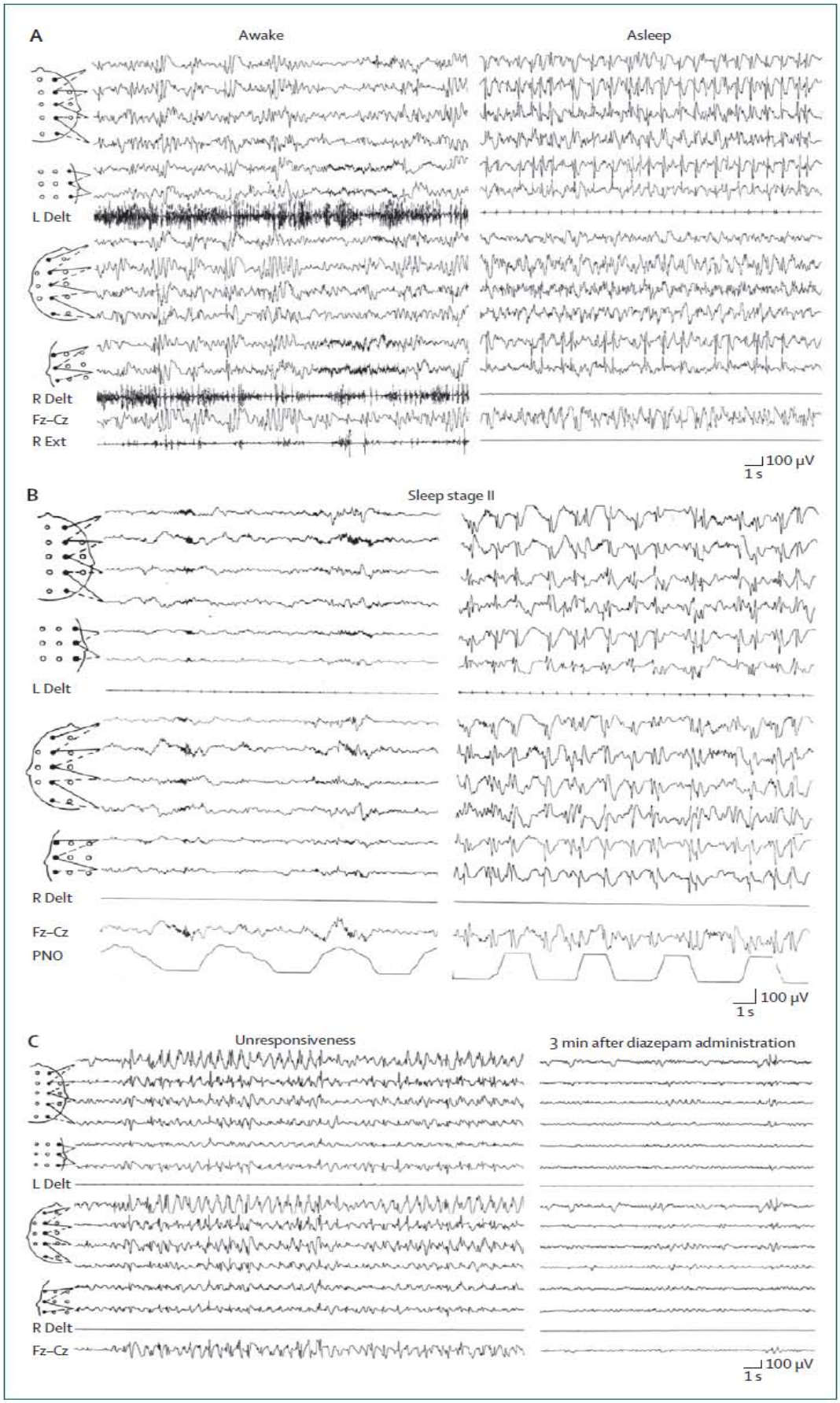
Esempi di anomalie EEG che potrebbero essere confuse con un quadro di LGS

(a) EEG poligrafico di un bambino di 4 anni con epilessia rolandica atipica. Sulla sinistra il bambino è sveglio con le braccia alzate. L'interferenza con l'attività muscolare, così come viene registrata dagli elettrodi di superficie, viene interrotta da periodi silenti, isolati o ripetuti (mioclono negativo) duranti i quali il bambino puo' cadere. La registrazione EEG mostra scariche a complessi onda appuntiti o lenti che sono di solito sincroni ai periodo silenti dell'elettromiografia. Sulla destra il bambino è sveglio. Scariche continue di tipo punta-onda si osservano nell'intero emisfero di destra e nelle regioni centro temporali di sinistra. L'epilessia atipica benigna rolandica viene definita da alcuni autori come pseudo-LGS a causa delle sue associazioni con attacchi atonici e con una registrazione EEG caratterizzata da abbondanti scariche appuntite o a complessi punta-onda lenti.

(b) Registrazione EEG di un bambino con pachigiria in fase di veglia. A 4 anni di età (sulla sinistra) non vi sono anomalie EEG durante il sonno. Dopo 6 mesi (sulla destra) il bambino presenta due crisi cloniche generalizzate e la registrazione EEG mostra continue scariche generalizzate e scariche ad onde lente durante il sonno. Questa registrazione è suggestiva di una forma iniziale di epilessia con attività continua di punta onda durante il sonno; il pattern EEG in fase di veglia risulta simile, in questo caso, a quello della LGS.

(c) Bambino di 10 anni con una malformazione del lobo temporale di sinistra. Il paziente ha episodi subcontinui e prolungati di non responsività che sono clinicamente simili allo stato non convulsivo della LGS. La registrazione EEG (sulla sinistra) mostra un periodo di non responsività con ritmi appuntiti ed onde lente bilaterali e sincroni, quasi continui, irregolari e ad alta amplitudine. L'episodio clinico ed elettroencefalografico viene interrotto dalla somministrazione ev di diazepam (sulla destra). Ciononostante scariche continue sporadiche bilaterali sincrone a punta e a puntaonda continuano anche dopo che il diazepam viene somministrato. Questo dimostra che l'episodio di non responsività è associato con una sincronia bilaterale secondaria e non con un tipico stato di assenze atipiche generalizzate.

EEG=elettroencefalogramma, Fz-CZ= registrazione EEG sulla linea mediana fronto-centrale, PNO=registrazione del respiro, R Delt=deltoide di destra, R Ext= estensore del polso di destra.


A
Awake
Asleep
L Delt
R Delt
Fz–Cz
R Ext
100 µV
1 s
B
Sleep stage II
L Delt
R Delt
Fz–Cz
PNO
100 µV
1 s
C
Unresponsiveness
3 min after diazepam administration
L Delt
R Delt
Fz–Cz
100 µV
1 s

Decorso e prognosi

L'outcome generale della LGS è grave (Arzimanoglou 2003). La mortalità nel breve periodo è stata stimata tra il 4.2% ed il 7%. Più dell'80% dei pazienti continua ad avere crisi e la ricorrenza di assenze ed episodi di stato epilettico, insieme alle alte dosi della terapia e alla tossicità latente degli anticonvulsivanti, probabilmente giocano un ruolo importante nello sviluppo di ritardo mentale interferendo con i processi educativi e di sviluppo. In generale i tassi di remissione variano dal nulla al 6-7% e la gravità dell'outcome cognitivo ricalca quello delle crisi. Alcuni autori hanno trovato che la proporzione dei pazienti con ritardo mentale arriva al 72% nei casi secondari e al 22% nei casi primari (Chevrie 1972). I pazienti nei quali la LGS si manifestava dopo spasmi infantili presentavano outcomes peggiori rispetto a quelli che presentavano crisi miocloniche ed assenze atipiche. Il grado di ritardo mentale associato alla LGS tende ad essere inoltre grave. Più della metà dei pazienti hanno un QI minore a 50 alla fine del follow-up. Le anomalie EEG in generale persistono nel tempo.

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi possibili predittori della prognosi nella LGS. Secondo Roger et al (1989), un'eziologia sintomatica, un'età di esordio precoce (anche nei casi criptogenetici), un'alta frequenza di crisi toniche, la ricorrenza di episodi ripetuti di stato epilettico non convulsivo e la persistenza di un background lento all'EEG sono fortemente associati ad un peggiore outcome. Dall'altro lato un'età di esordio tardiva (dopo i 4 anni), reperti neuroimaging entro i limiti di normalità, una risposta parossistica all'iperventilazione ed un'alta proporzione di complessi a punte-onda veloci (3Hz) sono stati associati ad un'outcome meno sfavorevole (Aicardi e Gomes 1992). La predominanza di crisi

miocloniche era anche stata associata ad una prognosi relativamente migliore. La ricorrenza di episodi multipli di stato epilettico non convulsivo è stata associata ad un deterioramento nella performance cognitiva. Recentemente alcuni autori (Hoffmann-Riem 2000) hanno trovato che tali episodi erano in grado di predire la comparsa di un quadro di LGS secondaria in casi di epilessie miocloniche.

Alla luce di queste considerazioni abbiamo pensato di condurre uno studio osservazionale retrospettivo in un largo campione di soggetti con Lennox-Gastaut per valutare l'efficacia di felbamato, rufinamide e dieta chetogenica.

La metodologia utilizzata, i risultati e la discussione degli stessi alla luce della recente letteratura sono illustrati nelle sezioni successive.

PAZIENTI E METODI

Scopo della ricerca

Valutazione dell'efficacia di *felbamato, rufinamide* e *dieta chetogenica* in pazienti con LGS in un disegno di studio osservazionale retrospettivo.

Campione

Sono stati selezionati 67 pazienti di età media 13 anni, osservati presso la divisione di Neuropsichiatria Infantile dell'Istituto Neurologico C. Mondino nei quali è stata posta diagnosi di Sindrome di Lennox-Gastaut. La diagnosi è stata formulata sulla base dei criteri proposti dalla Lega Internazionale contro l'Epilessia (1989) e secondo le recenti linee guida stabilite (Arzimanoglou 2009): polimorfismo delle crisi (incluse le crisi toniche), pattern elettrico intercritico caratterizzato da complessi "punta onda lenta" diffusi, con una specifica attività rapida in sonno; presenza di una disfunzione cognitiva (variabile, da lieve a grave).

E'stato quindi creato un database informatizzato per la raccolta e l'analisi dei dati clinici, strumentali e terapeutici di ciascun paziente.

Le variabili considerate sono state le seguenti:

- anamnesi familiare (positività per epilessia in parenti di primo e secondo grado)

- anamnesi fisiologica (gravidanza, parto)

- età d'esordio delle crisi

- tipologia di crisi all'esordio

- tipologia di crisi nel corso dell'evoluzione clinica

- presenza o meno di pregressa sindrome di West

- obiettività neurologica effettuata nel corso dei vari controlli clinici

- status cognitivo e comportamentale

- numero di farmaci antiepilettici complessivi sperimentati nel corso del follow-up

- registrazioni elettroencefalografiche in veglia e sonno e analisi delle specifiche caratteristiche EEG

- rivalutazione di esami neuro radiologici

- risposta alle terapie antiepilettiche tradizionali

Dal database informatizzato si è poi passati ad analizzare nello specifico tre sottopopolazioni di pazienti nelle quali sono state valutate le risposte cliniche a tre differenti percorsi terapeutici (2 farmacologiche e 1 non farmacologica) costituite da **felbamato** (24 pazienti), **rufinamide** (19 pazienti) e **dieta chetogenica** (25).

Per ognuno di questi gruppi si è analizzatala la risposta clinica in termini di riduzione del numero di crisi (limitata: riduzione del numero di crisi inferiore al 25%; discreta, riduzione del numero di crisi compresa tra un 25 e 75%; buona: superiore al 75%; completa con remissione totale delle crisi o "seizure free") ad un follow up di uno, tre e sei mesi e la presenza di eventuali effetti collaterali (minimi o gravi, tali da sospendere la terapia).

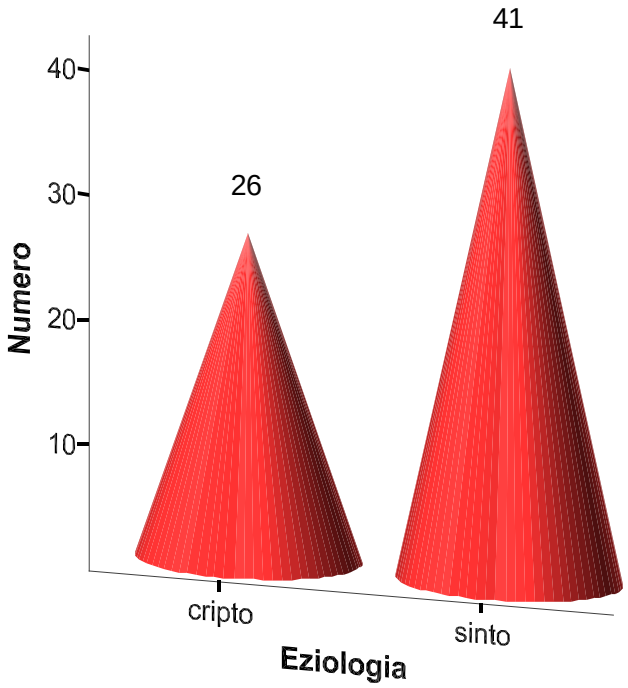
Analisi statistica

Le variabili di interesse sono state inserite in un foglio elettronico ed analizzate con un software statistico dedicato (SPSS version 28). Si è provveduto a completare un'analisi descrittiva del campione riportando frequenza, frequenza percentuale, frequenza cumulativa, numero dei casi relativamente alle variabili categoriche (nominali/ordinali) ed illustrando i risultati con diagrammi a barre o attraverso aereogrammi. Per quanto concerne le variabili continue si è provveduto a calcolare media e deviazione standard.

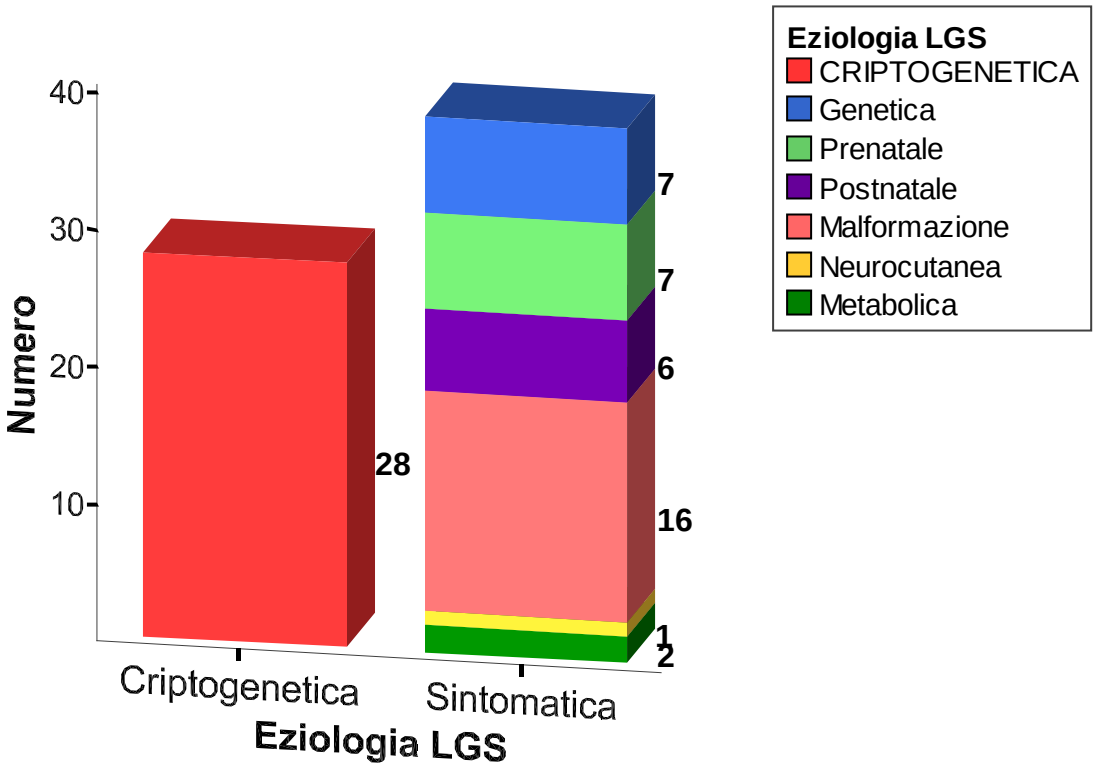
RISULTATI

I **67** pazienti affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS), 40 maschi e 27 femmine, presentano **un'età media** pari a 13.29 anni (sd=6.2),

Dal punto di vista **eziologico**, il 41% dei pazienti presenta una forma di LGS di tipo criptogenetico (da "causa non nota") ed un 59% di tipo sintomatico (vedi grafico sotto).



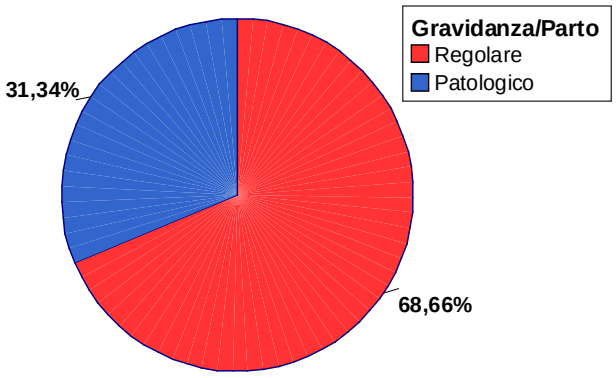
L'eziologia delle forme sintomatiche era distribuita come qui indicato:



Eziologia delle forme di LGS

	Frequency	Percent	Cumulative Percent
CRIPTOGENETICA	28	41,8	41,8
Genetica	7	10,4	52,2
Prenatale	7	10,4	62,7
Postnatale	6	9,0	71,6
Malformazione	16	23,9	95,5
Neurocutanea	1	1,5	97,0
Metabolica	2	3,0	100,0
Total	67	100,0	

Una percentuale pari al 21% del campione presenta una **familiarità** per epilessia in parenti di primo o secondo grado. Nel 69% dei casi la gravidanza e il parto erano stati regolari; nel 31% dei casi si sono invece presentate varie complicanze (IUGR, minacce d'aborto, parto distocico, sofferenza pre-perinatale).

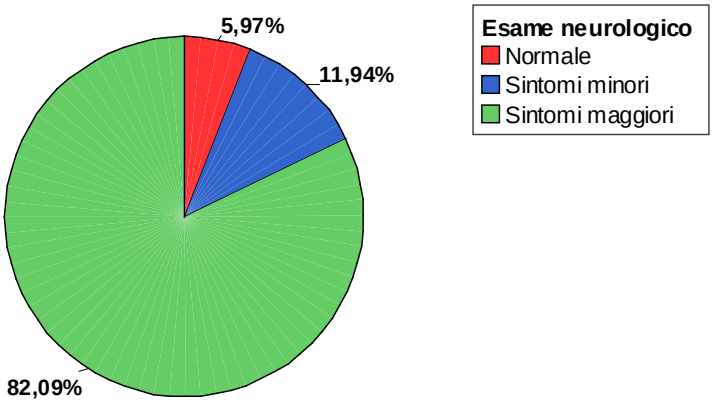


Nella maggioranza dei nostri pazienti, l'arresto delle acquisizioni psicomotorie si è reso evidente già nel corso del primo anno di vita, specie all'interno della popolazione dei pazienti sintomatici. Lo **sviluppo psicomotorio** risultava regolare solo nel 13.4% dei casi (vedi sotto).

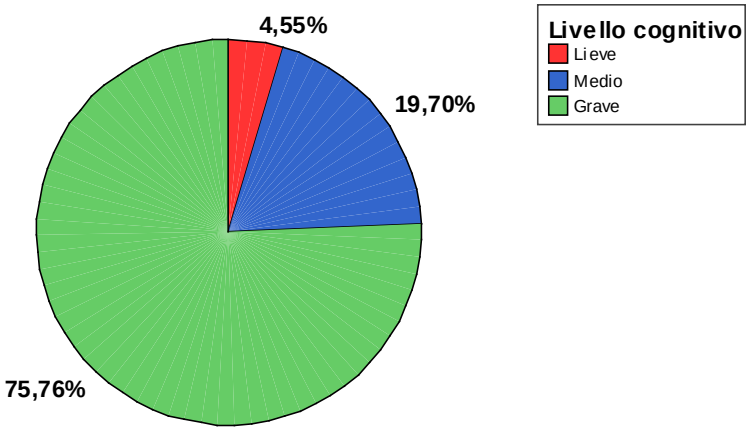
Sviluppo psicomotorio

	Frequency	Percent	Cumulative Percent
Regolare	9	13,4	13,4
Ritardo	58	86,6	100,0
Total	67	100,0	

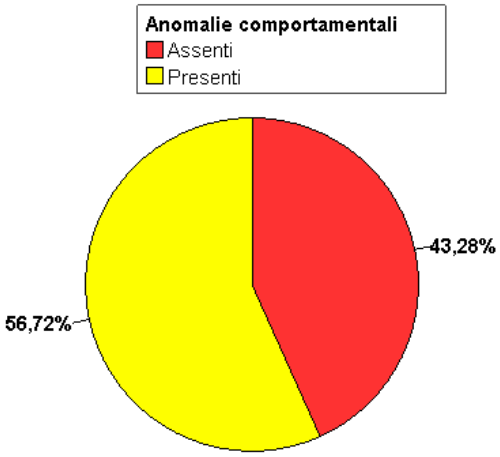
L'esame neurologico effettuato in fasi già avanzate di storia di malattia rileva la presenza di sintomi maggiori (tetraparesi spastica, sindrome ipotonica con mancanza/ritardo nelle acquisizioni) nell'82% dei casi e di sintomi minori nel 12% dei casi. Risulta normale solo in una minoranza dei casi (6%, vedi grafico qui sotto).



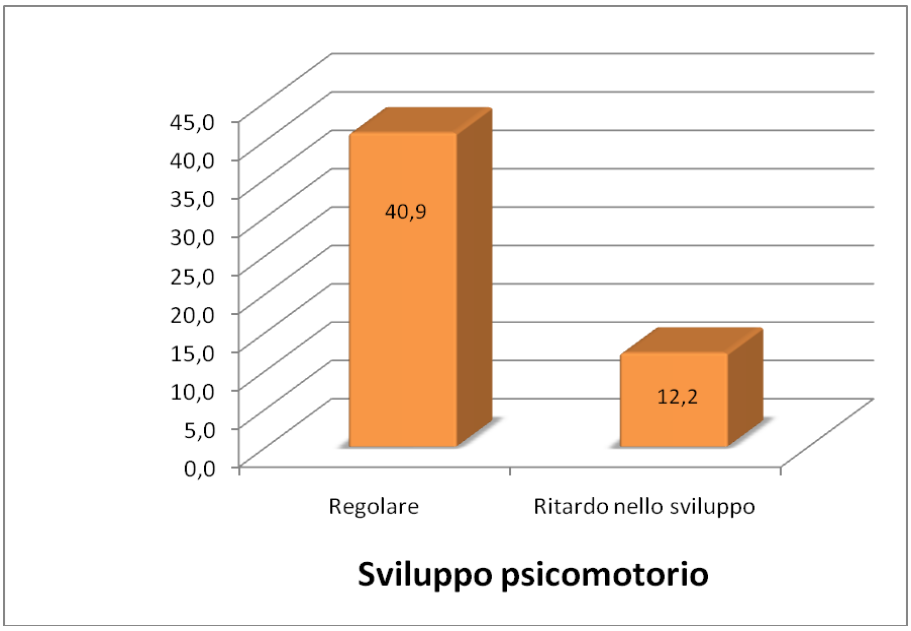
Tutti i pazienti affetti da LGS comunque presentano nell'evoluzione della malattia una **compromissione cognitiva** di grado variabile (da lieve a severa); in nessun bambino si rileva un Q.I. nella norma.

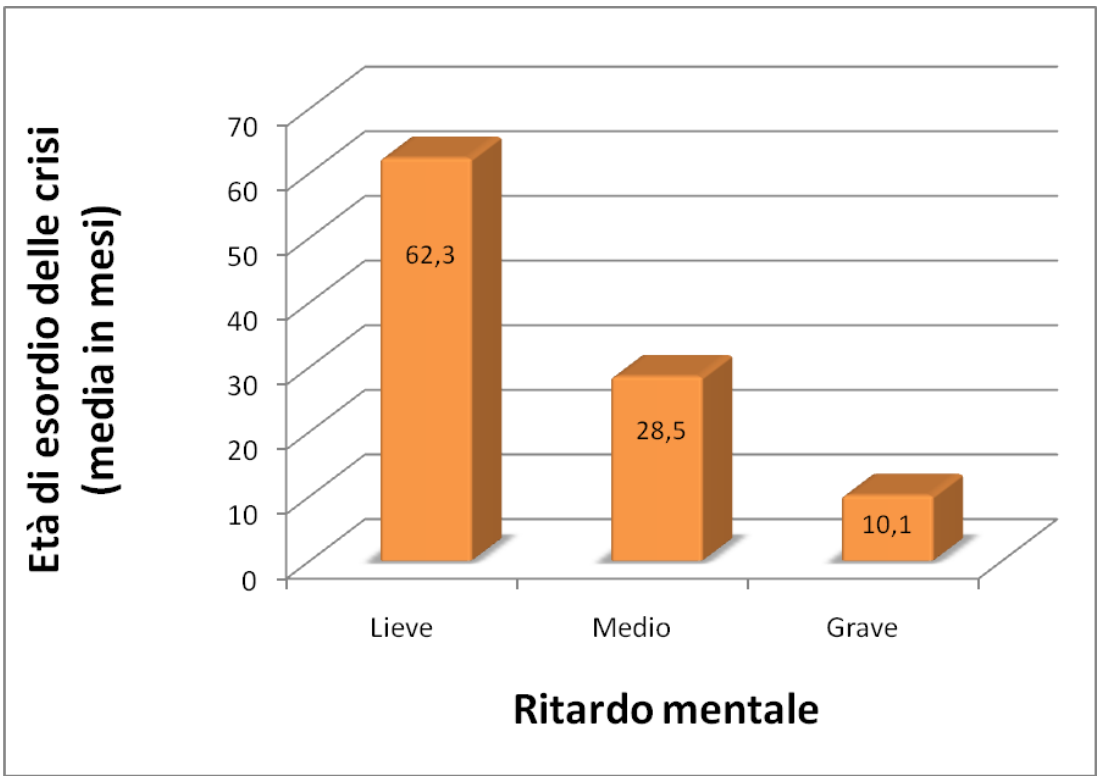


I **disturbi del comportamento**, quali aggressività, stereotipie motorie, condotte autistiche, iperattività si sono resi evidenti a partire dal secondo anno di vita in particolare nei bambini con deficit cognitivo di grado medio e si osservano in una percentuale del 56,72%.

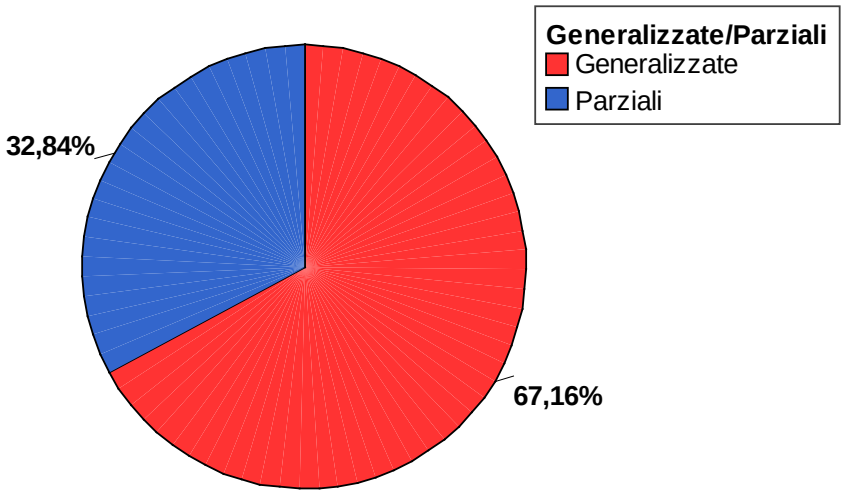


L'età di esordio delle crisi, pari a 16.20 mesi (ds=12.34) è statisticamente associata allo sviluppo psicomotorio ($t=3.742$, $p<0.001$) ed al livello cognitivo ($t=3.710$, $p<0.001$), come indicato dai grafici sotto.

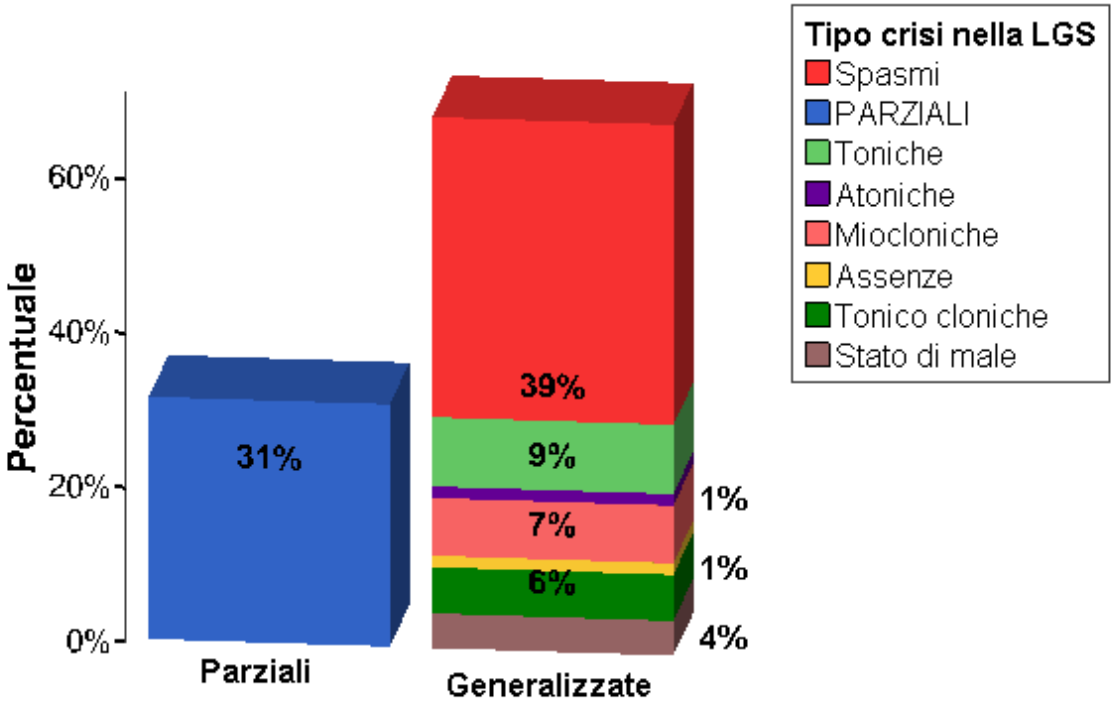




Si è inoltre valutata la tipologia delle **crisi all'esordio**. Il 30% circa dei pazienti presentava crisi parziali mentre il 70% dei pazienti crisi di tipo generalizzato.



Le crisi, sempre all'esordio, si ripartivano nel seguente modo:

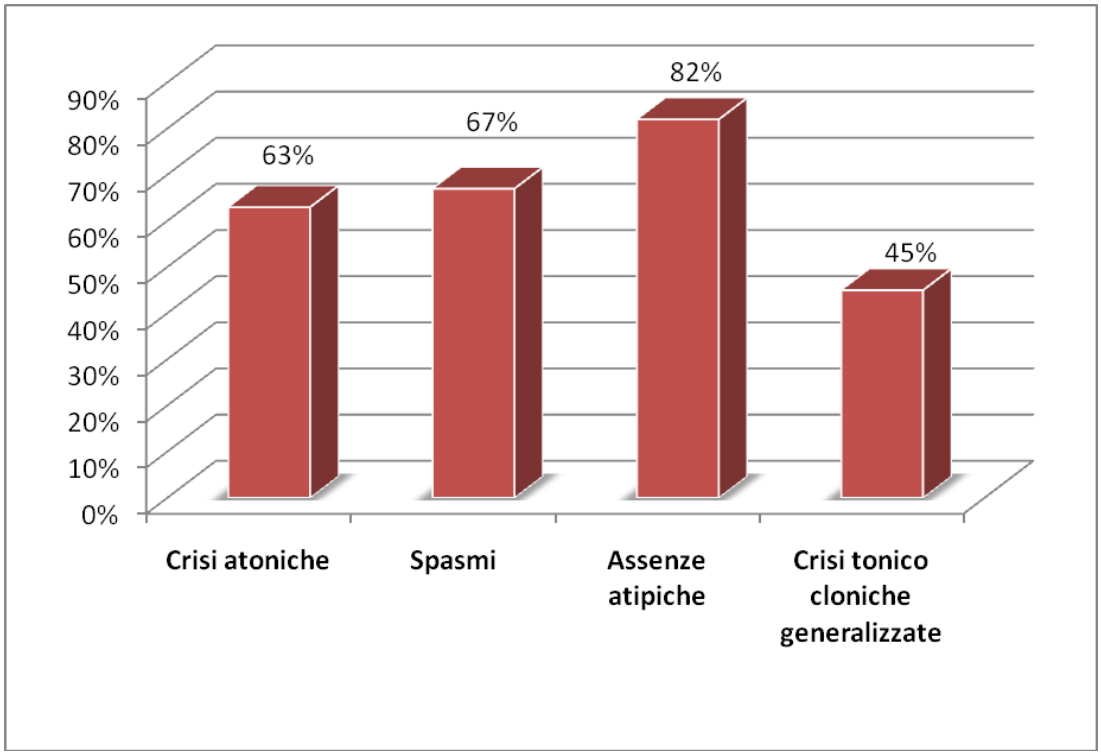


I bambini con pregressa **sindrome di West** rappresentano il 37,3% del totale:

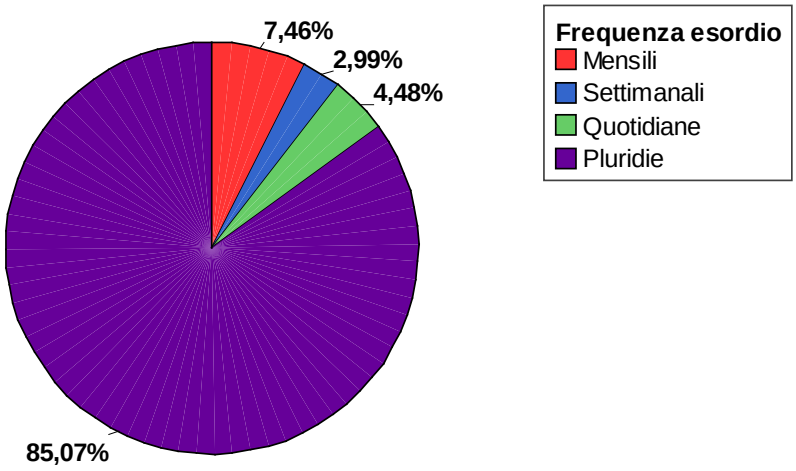
West

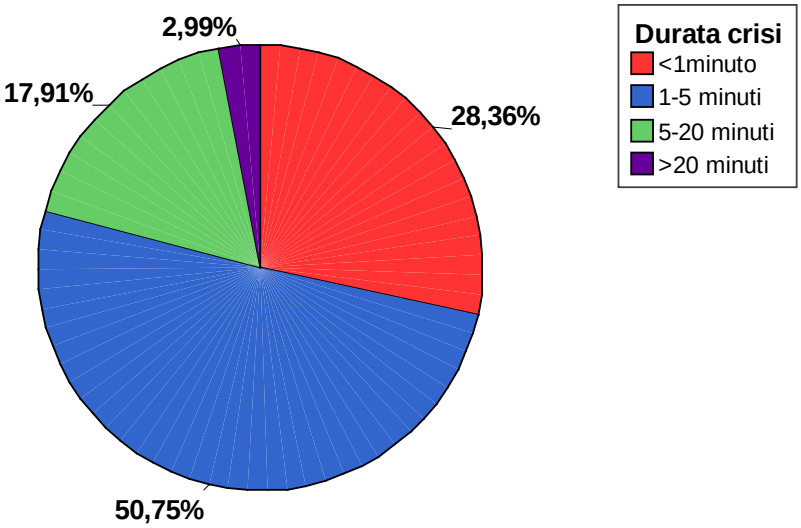
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Assente	42	62,7	62,7	62,7
	Presente	25	37,3	37,3	100,0
	Total	67	100,0	100,0	

Tutti i pazienti reclutati presentano crisi sia durante il **sonno** che in **veglia** già all'inizio della sintomatologia e successivamente in tutti si sono manifestate crisi di tipo **tonico**, mentre le **crisi atoniche** sono presenti nel 63% dei casi. La frequenza delle **crisi generalizzate tonico cloniche**, delle **assenze atipiche** e degli **spasmi** è rappresentata dai grafici qui sotto.

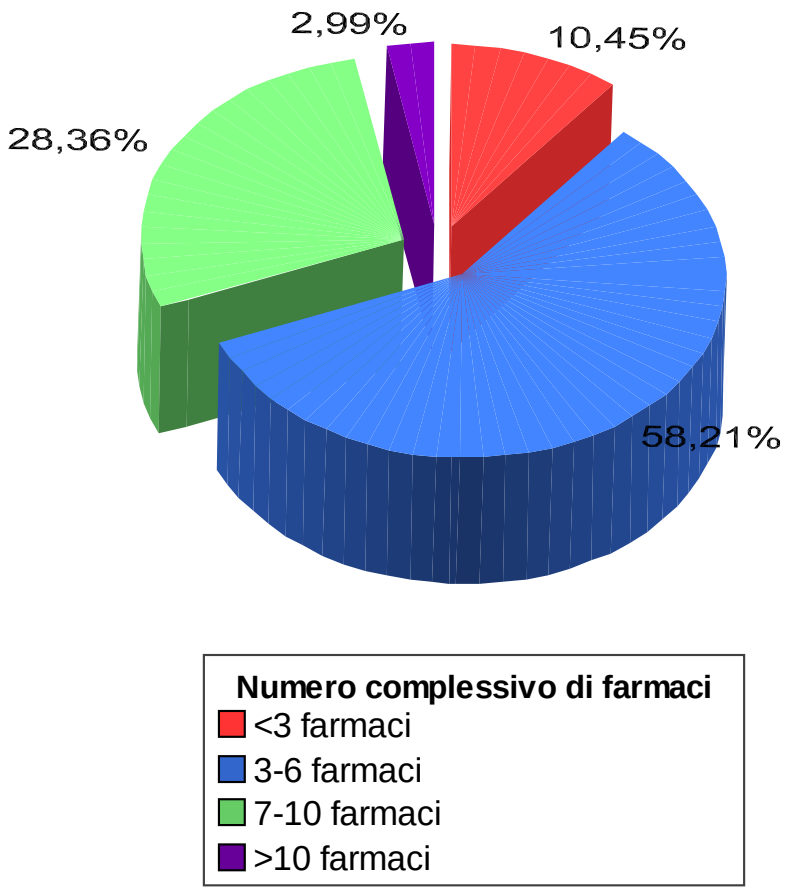


All'esordio le crisi si caratterizzano per una **frequenza** variabile da mensile a pluriquotidiana ed una **durata** registrata da pochi secondi a più di venti minuti, (vedi sotto).

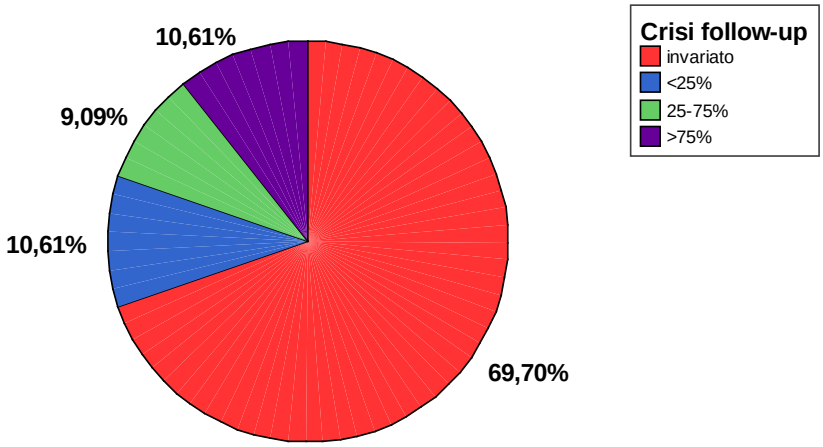




Nel corso del periodo di follow-up la maggior parte dei pazienti era stata trattata con un **numero di farmaci antiepilettici** da un minimo di 3 a un massimo di 6 ed il 30% circa del campione con più di 7 farmaci. Solo un 10% aveva risposto dopo terapia con soli tre farmaci.

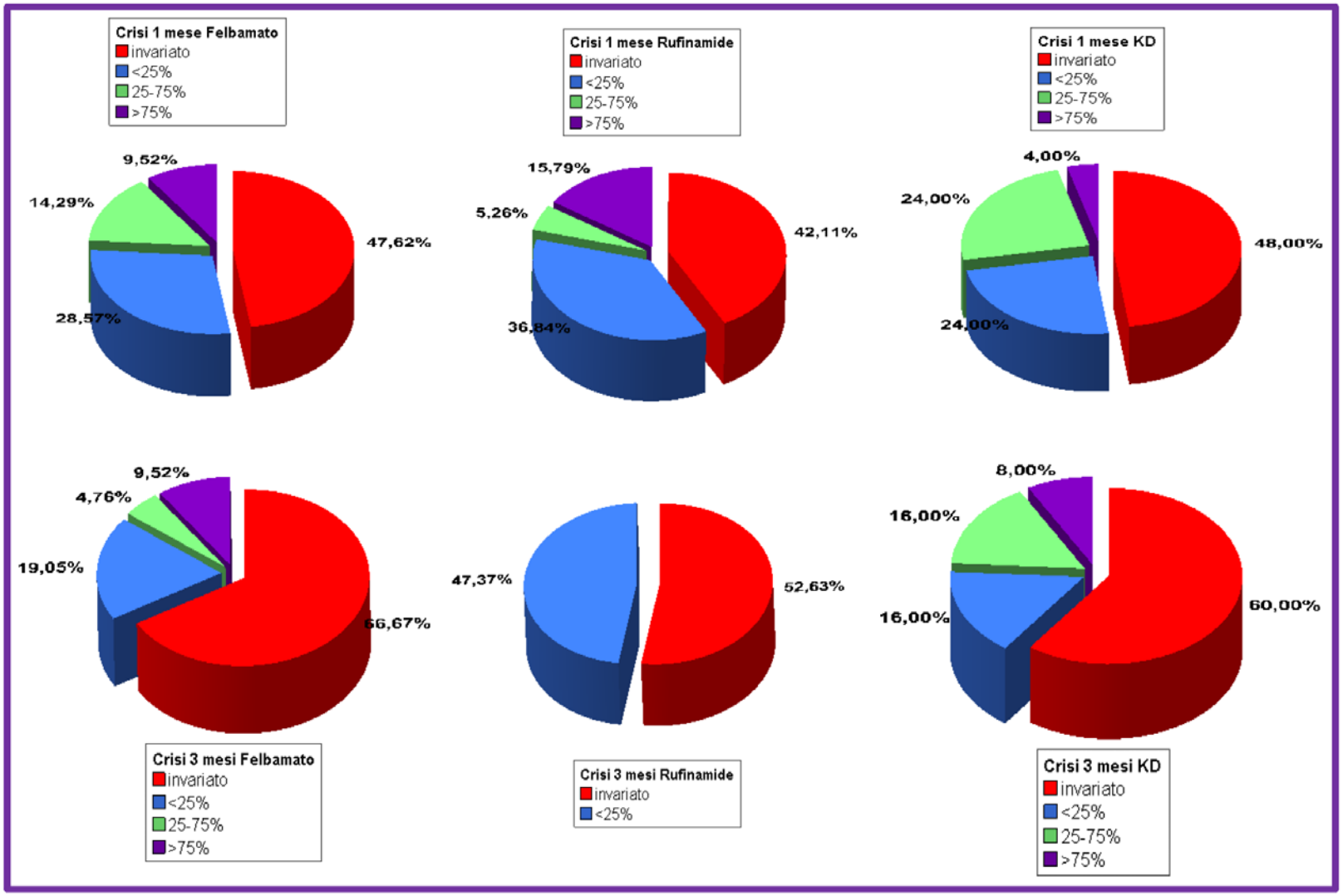


Nel corso della politerapia sopra descritta i due terzi dei pazienti non hanno raggiunto alcun controllo delle crisi (crisi invariate) mentre in un 10% dei pazienti si è evidenziata una buona risposta alla terapia (crisi in remissione per una percentuale superiore al 75%). Tra questi ultimi nessuno comunque risultava seizure-free a 12 mesi di follow up in politerapia.

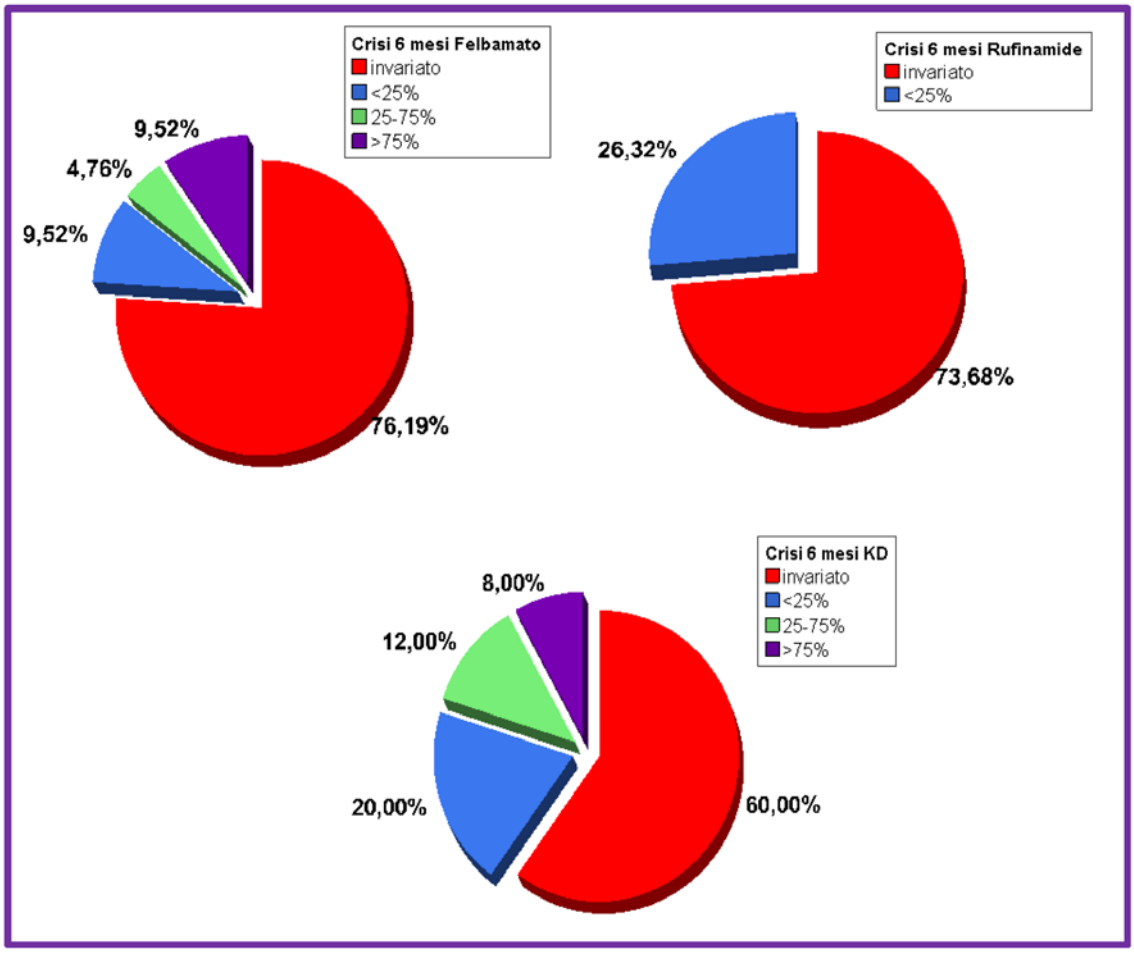


Abbiamo deciso di analizzare nello specifico l'andamento clinico di un sottogruppo dei nostri pazienti a cui è stata somministrata terapia con almeno una delle seguenti opzioni: **Felbamato** (n=25), **Rufinamide** (n=18), e **Dieta Chetogenica** (n=25); questi erano pazienti che già avevano sperimentato un numero variabile di terapie antiepilettiche nel corso del follow up, senza aver ottenuto significativi miglioramenti clinici.

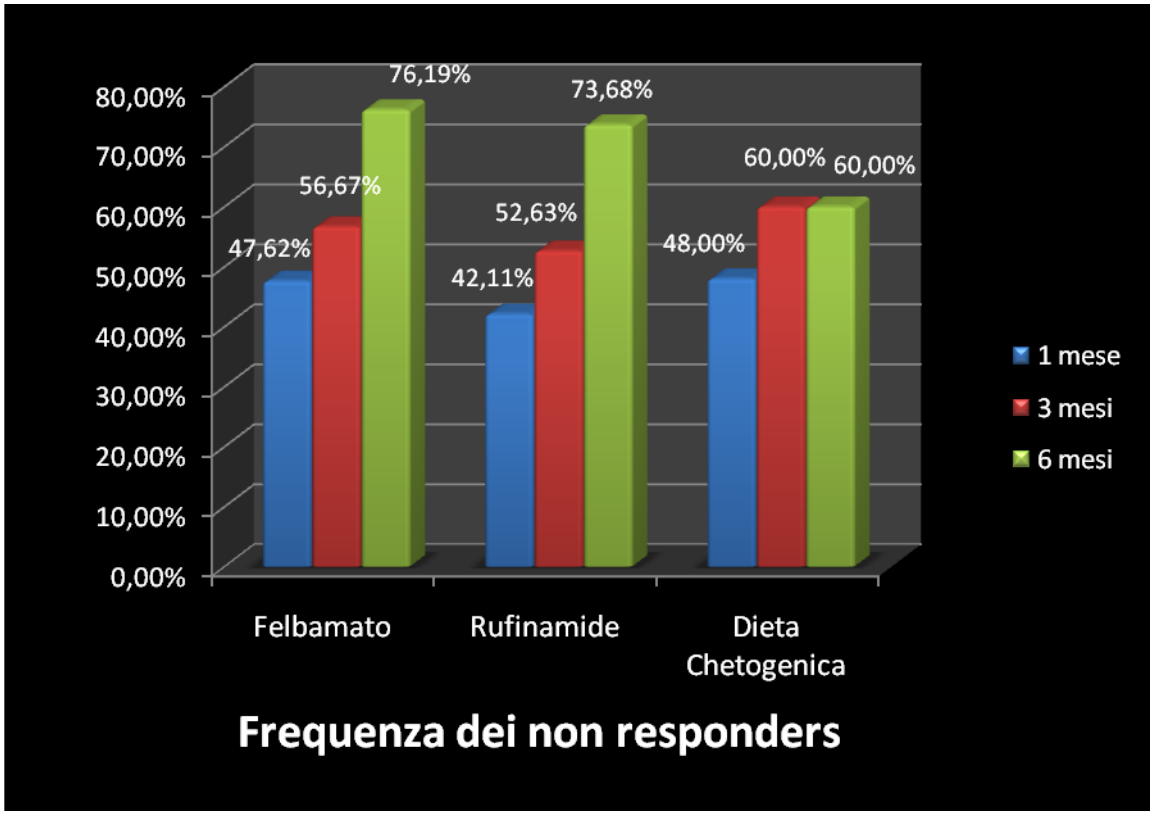
Nei grafici sottostanti viene riportata la **risposta terapeutica** (invariata; limitata: riduzione del numero di crisi inferiore al 25%; discreta, riduzione del numero di crisi compresa tra un 25 e 75%; buona: superiore al 75%; completa con remissione totale delle crisi "seizure free") per **felbamato, rufinamide**, **dieta chetogenica** ad un follow up di **1** mese, **3** e **6** mesi.


Crisi 1 mese Felbamato
invariato
<25%
25-75%
>75%
9,52%
14,29%
47,62%
28,57%
Crisi 1 mese Rufinamide
invariato
<25%
25-75%
>75%
15,79%
5,26%
42,11%
36,84%
Crisi 1 mese KD
invariato
<25%
25-75%
>75%
4,00%
24,00%
48,00%
24,00%
9,52%
4,76%
19,05%
66,67%
Crisi 3 mesi Felbamato
invariato
<25%
25-75%
>75%
47,37%
52,63%
Crisi 3 mesi Rufinamide
invariato
<25%
8,00%
16,00%
16,00%
60,00%
Crisi 3 mesi KD
invariato
<25%
25-75%
>75%

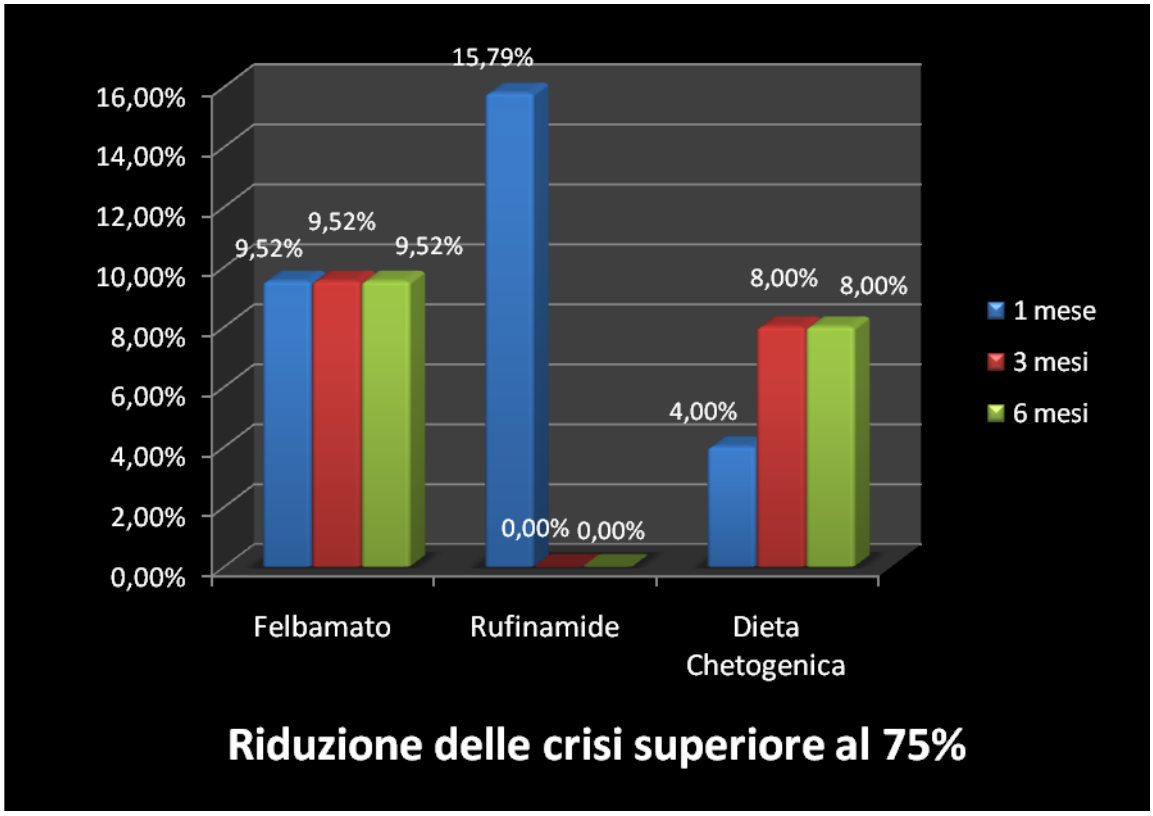
La risposta alle tre terapie in esame dopo sei mesi è illustrata dai grafici qui sotto.



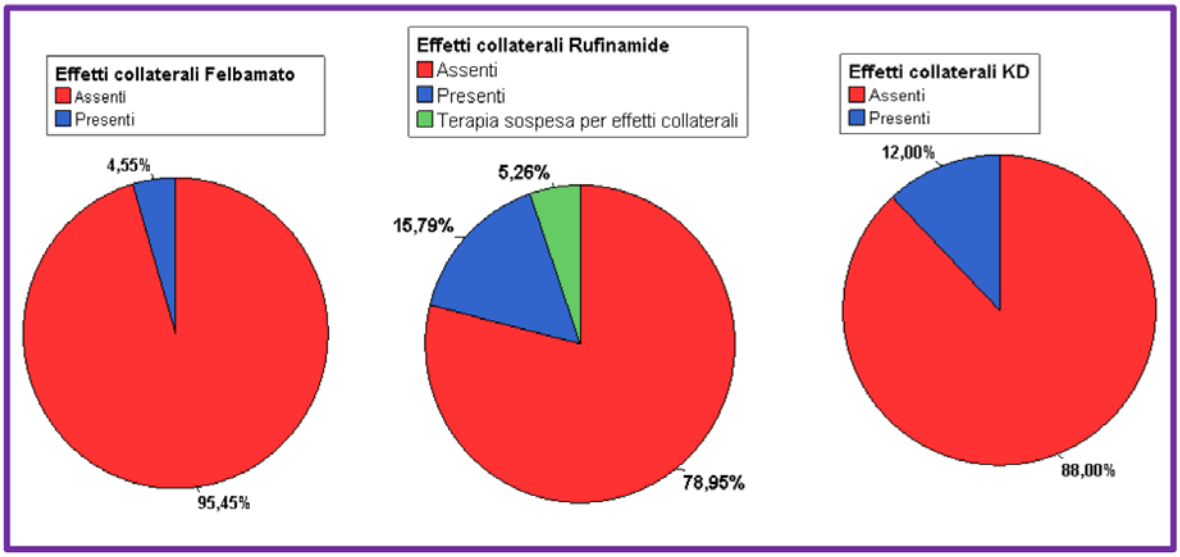
Abbiamo inoltre riassunto la frequenza dei **non responders** (crisi invariate) ai diversi timepoints (un mese, tre mesi, sei mesi) per le tre terapie in esame (felbamato, rufinamide, dieta chetogenica) nel grafico riportato nelle pagina seguente.



La frequenza dei pazienti con riduzione delle crisi **superiore al 75%** è:



Le terapie sopra effettuate si associavano ad una serie di effetti collaterali (compresi minimi ed effetti collaterali maggiori con necessaria sospensione della terapia), nella frequenza indicata nei grafici qui sotto.



DISCUSSIONE

La Sindrome di Lennox-Gastaut rappresenta una complessa forma di encefalopatia epilettica che incorpora differenti tipi di crisi che spesso modificano la loro frequenza nel corso del tempo. E' una sindrome storicamente difficile da trattare, dove i pazienti ricevono una polifarmacoterapia pur non riuscendo a raggiungere un adeguato controllo delle crisi. Diversi *percorsi terapeutici* (farmacologici e non) sono stati studiati nella LGS ma i risultati non sono stati del tutto soddisfacenti. Per tali motivi il presente studio si è posto come obiettivo quello di valutare la risposta clinica a specifiche terapie aggiuntive in un largo campione di pazienti LGS. Nonostante la difficoltà di reclutare in studi sperimentali pazienti affetti da LGS e data la scarsità di articoli pubblicati in letteratura con ampia numerosità campionaria, il nostro database si è riferito a 67 pazienti di età media 13 anni, valutati all'interno di uno studio di tipo osservazionale retrospettivo. Nello specifico, il nostro obiettivo era quello di studiare la risposta terapeutica a tre possibili interventi utilizzati nel management della LGS presso la nostra divisione: terapia aggiuntiva con felbamato, dieta chetogenica e, da ultimo, in quanto solo recentemente disponibile, rufinamide. Prima di soffermarci a discutere i risultati dei tre sopradetti interventi terapeutici su una parte del nostro campione, ci appare utile premettere alcune nozioni generali sul tipo di terapie (convenzionali e non) impiegate generalmente nella gestione della LGS e da noi stessi in parte utilizzate nei 67 pazienti considerati.

Terapie farmacologiche convenzionali

Molti degli antiepilettici sperimentati nel corso degli anni si sono rivelati inefficaci nel controllo, specie se a lungo termine, delle crisi in quadri di LGS (Arzimanoglou, 2002); inoltre, poiché la caratteristica tipica è data dal polimorfismo critico, raramente un singolo farmaco permette il controllo, rendendo così necessario il ricorso a una politerapia. Molti farmaci sono stati utilizzati in molteplici combinazioni; il più delle volte vengono prescritti in base all'esperienza personale o sulla scorta di evidenze empiriche, dato che ad oggi sono disponibili solo pochi studi sperimentali.

Le terapie di prima linea nel trattamento della LGS comprendono farmaci antiepilettici quali il *valproato* (Guerrini 2006). Tale presidio è stato introdotto nella pratica clinica della terapia antiepilettica circa 38 anni fa. E' disponibile per via orale e parenterale. Per i bambini di età inferiore ai sei anni la formulazione Chrono non è stata approvata ed è di solito utilizzata la formulazione orale o lo sciroppo con due o tre somministrazioni giornaliere. Una nuova formulazione è stata adattata per i bambini e prevede la somministrazione di Chronosphere in una o due volte al giorno, per ridurre le fluttuazioni plasmatiche. Il legame con le proteine seriche è dell'80-94% e tende a diminuire con l'incremento della posologia. L'eliminazione del valproato è marcatamente ridotta nei neonati rispetto ai bambini e agli adulti: la glucuronazione diventa efficace appieno solo all'età di 3-4 anni. Dopo i 10 anni di età i parametri farmacocinetici si avvicinano a quelli degli adulti. Il valproato può aumentare la concentrazione plasmatica della lamotrigina attraverso un'inibizione del suo metabolismo. Come risultato del suo ampio spettro d'efficacia il valproato è

utilizzato in un ampio range di crisi epilettiche e di sindromi epilettiche. Il valproato infatti è il farmaco di prima scelta non solo nella LGS ma anche in bambini con un'epilessia appena diagnosticata (focale o generalizzata), con un'epilessia idiopatica generalizzata, nelle epilessie con una componente mioclonica predominante o con multipli tipi di crisi e nelle epilessie fotosensibili. Nel gruppo delle epilessie con scariche tipo punta o punta-onda associate ad un deterioramento cognitivo, il valproato -insieme all'etosuccimide- dovrebbero similmente essere preferiti (Guerrini 2006). L'efficacia a lungo termine ed il basso rischio di indurre un paradossale aggravamento delle crisi epilettiche (Perucca 1998) sembrano contribuire al suo eccellente profilo. La somministrazione endovenosa potrebbe risultare efficace nel trattamento di stati epilettici convulsivi o non convulsivi, resistenti alle comuni terapie (Guerrini 2006). Nei bambini i potenziali benefici del valproato devono essere accuratamente soppesati con il rischio di tossicità epatica. Tra gli eventi avversi quelli gastroenterici sono relativamente frequenti e dose-dipendenti. L'aumento di peso ed il tremore può anche essere osservato nei bambini più anziani e negli adolescenti. Nonostante lo sviluppo di nuove molecole, il valproato rimane a oggi un gold-standard per il trattamento di varie forme di epilessie nell'infanzia (Guerrini 2006).

Felbamato, lamotrigina, topiramato e rufinamide sono antiepilettici relativamente recenti utilizzati in studi RCT, che hanno dimostrato una significativa efficacia in pazienti con LGS.

Il *felbamato* è un dicarbamato con un ampio spettro di attività farmacologica (Ferrie 2009), ed è stato il primo farmaco a mostrarsi efficace nella LGS in un trial controllato (Felbamate Study in Lennox Gastaut syndrome, 1993). Con una dose di

45 mg /Kg/die è stata infatti ottenuta una riduzione in frequenza delle crisi del 50% nel 57% dei pazienti trattati con felbamato contro il 9% dei controlli. In generale il felbamato sembra efficace nel ridurre la frequenza totale delle crisi e delle crisi atoniche (Zupanc 2010) ed è per questo stato approvato dalla FDA per il trattamento della LGS. Sfortunatamente i problemi di tossicità epatica ed ematologica hanno limitato notevolmente l'uso clinico. Anche se la frequenza di tossicità osservata nei bambini risulta essere decisamente bassa, (Pellok, 1999), a causa di eventi di anemia aplastica ed epatite fulminante, è stato ritirato dal commercio in alcuni paesi come in UK (Ferrie 2009).

La lamotrigina è un debole inibitore della diidrodrofolato reduttasi che è stata valutata in un RCT di 16 settimane (Ferrie 2009). La lamotrigina sembra essere efficace nel ridurre la frequenza delle crisi maggiori, con riduzioni simili nelle cadute e nelle crisi tonico-cloniche. Un terzo dei pazienti trattati con lamotrigina ha mostrato una riduzione del 50% nella frequenza delle crisi maggiori. Nessuna differenza invece è stata osservata per quanto riguarda la frequenza delle assenze atipiche (Ferrie 2009). La lamotrigina è approvata come terapia aggiuntiva in pazienti con LGS di età superiore ai due anni.

Il *topiramato* è un derivato sulfamato monosaccaride che modula il flusso di ioni cloro mediato dal GABA. E' stato studiato in un RCT di 11 settimane che ha indicato come tale trattamento fosse associato ad effetti benefici nella frequenza degli attacchi epilettici e sulla gravità delle crisi. La proporzione di pazienti con una riduzione del 50% nelle crisi maggiori (cadute epilettiche e crisi tonico-cloniche) è risultata

significativamente ridotta dal topiramato, sebbene non ci fosse alcun effetto sulle assenze. Gli eventi avversi più frequenti coinvolgono il sistema nervoso centrale ma non conducono necessariamente ad una sospensione della terapia (Ferrie 2009). Il topiramato è stato approvato per la terapia aggiuntiva della LGS in bambini di età superiore ai due anni.

Il r*ufinamide* è un derivato triazolico strutturalmente non correlato agli altri antiepilettici in commercio. La sua precisa modalità d'azione risulta tuttora sconosciuta, ma si ipotizza moduli l'attività dei canali del sodio, prolungando lo stato di inattivazione di questi canali (Wisniewski 2010). Il rufinamide è stato valutato in un RCT di 12 settimane che ha dimostrato la sua efficacia nel ridurre la frequenza delle crisi in generale e delle cadute. Lo stesso è stato dimostrato in un successivo studio a lungo termine (Kluger 2010). Una proporzione significativa dei pazienti trattati con rufinamide rispetto al gruppo placebo ha mostrato una riduzione del 50% nella frequenza dei drop attacks (Ferrie 2009). Inoltre non sono state osservate interazioni farmacologiche di rilievo dato che rufinamide non sembrava alterare la concentrazione plasmatica di acido valproico, lamotrigina o topiramato (Stafstrom 2009). Gli eventi avversi più frequenti sono la sonnolenza, la nausea e la stanchezza (Coppola 2010), che possono essere controllati con un incremento posologico lento e graduale. La rufinamide è stata approvata dalla FDA Europa in Gennaio 2009 come terapia aggiuntiva nella LGS in pazienti di età superiore ai 4 anni (Stafstrom 2009).

Le *benzodiazepine* (Riss 2008) che includono clonazepam, diazepam e clobazam (Conry 2009) vengono generalmente impiegate per il trattamento dello stato di male

sia convulsivo che non convulsivo e possono essere utilizzate per interrompere periodi di scarso controllo delle crisi. Per tali motivi sarebbe meglio evitare il loro utilizzo in cronico e risparmiarle per la gestione acuta dei problemi sopra indicati (Ferrie 2009). Ciononostante il medico deve adottare un'ottica pragmatica: se la risposta ad una benzodiazepina somministrata per un breve periodo risulta particolarmente significativa sarebbe inappropriato interromperne l'uso.

Altre terapie antiepilettiche utilizzate nel nostro campione e non analizzate dal presente studio risultano comprendere i seguenti farmaci: vigabatrin, fenobarbitale, etosuccimide, zonisamide, carbamazepina, levitiracetam, fenitoina.

Altri interventi farmacologici

Corticosteroidi

I corticosteroidi come il prednisolone e l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) sono utilizzati per il trattamento delle epilessie da oltre 50 anni. Vi sono diversi studi non controllati che hanno studiato l'efficacia di tali composti nella LGS. Non è chiaro tuttavia quali tipi di crisi rispondano meglio alla terapia. L'utilizzo di corticosteroidi nell'epilessia è ulteriormente complicato dalle diverse preparazioni disponibili e dalla mancanza di consensus sulla posologia da utilizzare. Alla luce dei loro effetti collaterali a lungo termine i corticosteroidi nella LGS vengono impiegati soprattutto per trattare gli episodi di stato epilettico non convulsivo che non rispondono alle terapie convenzionali (Ferrie 2009).

Immunoglobuline

La somministrazione di immunoglobuline per via parentereale (IVIG) è utilizzata per trattare diversi disturbi (Mikati 2010). Il protocollo di terapia di solito comprende la somministrazione di IVIG ad alte dosi a settimane ravvicinate. I trials condotti sono purtroppo relativi a campioni piccoli e non sono controllati con il palcebo. La IVIG è di solito ben tollerata e può essere somministrata come terapia aggiuntiva dato che non modifica le concentrazioni plasmatiche dei farmaci antiepilettici tradizionali. Ciononostante la IVIG risulta essere particolarmente costosa e poco maneggevole, così il suo utilizzo è di solito riservato come intervento di terza linea in bambini che non rispondono ad altri trattamenti (Ferrie 2009).

Interventi non farmacologici

I possibili trattamenti di natura non farmacologica applicabili in pazienti con LGS includono la *dieta chetogenica* (KD) e procedure chirurgiche, quali la *stimolazione del nervo vago* (VNS) e l'intervento di *callosotomia*. Solitamente questi ultimi approcci vengono presi in considerazione come interventi di seconda o terza linea, in base alla storia clinica del paziente e dopo che le terapie farmacologiche convenzionali hanno fallito.

La *dieta chetogenica* (KD) è una dieta ricca di grassi e povera di carboidrati che sembra essere di una certa efficacia (Cross 2010) nella terapia delle epilessie farmaco resistenti. La dieta chetogenica originale è caratterizzata da una proporzione di grassi su carboidrati o proteine del 3:1 o del 4:1 (Cross 2010). La maggior parte dei dati accumulati sull'efficacia della KD nell'epilessia dell'infanzia è ottenuta da studi

open label. Una review del 2004 ha segnalato che non vi era evidenza soddisfacente da studi RCT per supportare il suo utilizzo nella popolazione in esame. Gli studi open-label invece hanno evidenziato che un 20-40% dei bambini mostra una riduzione superiore al 90% della frequenza delle crisi ed un 20-60% un miglioramento superiore al 50%. Un recente RCT ha mostrato tassi di risposta superiori al 50% nella frequenza delle crisi. Questi tassi di risposta sono compatibili con quelli dei nuovi farmaci antiepilettici, confermando l'efficacia di tale terapia nella gestione delle epilessie farmaco-resistenti (Cross 2010). Per quanto ulteriori ricerche siano necessarie, vi è un consenso generale che la dieta chetogenica dovrebbe essere disponibile come parte dei servizi dedicati all'epilessia ed in certe sindromi epilettiche. Vi è inoltre evidenza che altri tipi di diete ad alto contenuto di grassi o povere di carboidrati, come la dieta secondo Atkins o un basso indice glicemico (GI), possono risultare utili in pazienti selezionati (Cross 2010). Alcuni autori sostengono che la KD sia particolarmente efficace nella LGS ma l'efficacia a lungo termine di tale intervento non è stata sufficientemente studiata. Eventi avversi associati alla KD includono calcolosi renale, iperuricemia ed acidosi (Ferrie 2009).

L'efficacia della *stimolazione del nervo vago (VNS)*, è riconosciuta in adulti e adolescenti con epilessia resistente alle terapie mediche o chirurgiche (Navas 2010). La VNS di solito comporta l'applicazione di un elettrodo sul nervo vago di sinistra. Il nervo vago fornisce una via di ingresso per la struttura cerebrale e la stimolazione elettrica di tale fascio nella regione cervicale permette di modulare la funzione delle aree sottocorticali, richiedendo solo un approccio chirurgico mini invasivo. La terapia con VNS si è dimostrata efficace nel ridurre le crisi epilettiche sia in frequenza che in intensità in un gruppo di pazienti non responder (Beekwilder 2010).

Non vi sono invece dati disponibili su quali tipi di crisi rispondano meglio alla VNS. Un accurato monitoraggio clinico ed elettrocardiografico sono necessari per scongiurare l'instaurarsi di effetti collaterali cardiologici. Eventi avversi di solito comprendono sanguinamento, infezioni, faringodinia e tosse durante la stimolazione elettrica (Ferrie 2009).

La *chirurgia resezionale* è stata utilizzata in pochi casi con lesioni focali, soprattutto in quelli con displasia corticale come principale causa dello sviluppo della LGS (Lee 2010). In molti altri casi, invece, l'unica possibilità chirurgica è data dal parziale o totale intervento di callosotomia. La *callosotomia* è stata sviluppata nel 1940 ed è stata da allora utilizzata ampiamente come chirurgia palliativa nell'epilessia resistente. Il corpo calloso è coinvolto nella propagazione della scarica elettrica da un emisfero all'altro e nella generazione di scariche epilettiche generalizzate. La disconnessione chirurgica degli emisferi cerebrali oggi viene di solito limitata alla porzione anteriore del corpo calloso. La divisione completa dello stesso può essere completata solo se le crisi persistono. Tale procedura è stata utilizzata per trattare diverse epilessie farmaco resistenti incluse la LGS. I drop attacks sembrano essere particolarmente sensibili a questo tipo di intervento. Quasi l'80% dei pazienti con LGS mostra una riduzione superiore al 50% nelle crisi epilettiche dopo callosotomia. Ciononostante solo la metà circa dei pazienti mantiene una riduzione superiore al 50% nelle crisi per 2-7 anni, suggerendo che il controllo delle crisi risulta transitorio. Le complicanze della callosotomia possono includere infarto cerebrale, idrocefalo, mutacismo transitorio e sindrome da disconnessione (Ferrie 2009). La callosotomia e la VNS si mostrano entrambe procedure palliative efficaci nel ridurre la frequenza e la gravità delle crisi epilettiche in pazienti pediatrici con LGS che non siano

candidati ad una chirurgia resezionale. L'evidenza ad oggi disponibile sembrerebbe indicare che i due approcci abbiano efficacia simile (You 2008).

Alla luce delle nozioni generali sulle opzioni terapeutiche comunemente utilizzate nel managment della LGS è quindi possibile valutare nel dettaglio i risultati osservati all'interno del campione in esame, partendo dall'esito determinato dal farmaco di più recente introduzione in commercio.

Valutazione dei risultati

Rufinamide

Tra i 67 soggetti con diagnosi di Lennox-Gastaut abbiamo analizzato nello specifico la risposta alla terapia con rufinamide in un sottocampione di **19** pazienti. Tali soggetti sono stati seguiti per un periodo di follow-up che prevedeva tre assessments clinici ed elettroencefalografici ad 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia. Al baseline era possibile osservare un'importante eterogeneità clinica (i pazienti in esame presentavano età diverse), farmacologica (erano già stati sottoposti a numerose terapie antiepilettiche), eziologica (12 erano sintomatici e 7 criptogenetici). Ai pazienti è stato somministrato nel corso del periodo di follow-up un dosaggio di rufinamide medio di 1.200 mg/die (sulla base del peso corporeo). In generale la tollerabilità al farmaco è risultata nel complesso buona ma inferiore a quella di felbamato e dieta chetogenica tanto che 1 paziente ha dovuto interrompere il trattamento poco prima dei 6 mesi di follow-up per il presentarsi di vomito importante ed in altri 2 casi si sono osservati effetti collaterali minori quali gastralgie e nausea che in un caso hanno impedito il raggiungimento della dose minima efficace. In un altro caso invece è stato segnalato incremento della quota ansiosa con

note di irritabilità e insonnia (nonostante in letteratura venga segnalata un'eccessiva sonnolenza), controllato con successiva riduzione della posologia. L'efficacia del rufinamide è stata testata ad un mese, a tre mesi ed a sei mesi. In generale è possibile affermare che tale farmaco presenta una buona efficacia nel breve periodo. Ad un mese la percentuale di pazienti con una riduzione del numero di crisi superiore al 75% risultava essere del 15% nel caso del rufinamide (con due pazienti seizure free), contro il 10% del felbamato ed il 4% della dieta chetogenica. Il quadro sembra però cambiare in modo drastico nei due successivi follow-up: già a tre mesi non vi erano più pazienti con riduzione delle crisi significative (superiore al 75%) o seizure free e tale risultato negativo veniva mantenuto anche a sei mesi dall'inizio della terapia. A tre mesi l'efficacia del rufinamide risultava grossomodo scarsa con una riduzione delle crisi inferiore al 25% in poco meno della metà dei pazienti e con assenza di risposta (numero di crisi invariato rispetto al baseline) nel 52% dei pazienti. A sei mesi la proporzione di non responders saliva drammaticamente al 74%.

Dal punto di vista cognitivo, segnaliamo che in 6 pazienti è stato osservato da parte dei genitori un miglioramento nell'attenzione, una maggior partecipazione ambientale e reattività, e in un caso, un miglioramento comportamentale con riduzione dell'aggressività e dell'agitazione. Purtroppo non è stato possibile servirci di dati standardizzati ottenuti tramite test neuropsicologici perché solo un numero esiguo di pazienti presenta un livello cognitivo sufficiente alla somministrazione di test. I dati relativi alla performance neurocognitiva riflettono pertanto una valutazione globale della reattività dei pazienti ricavata dai dati riferiti anamnesticamente dai familiari e dall'osservazione clinica qualitativa dei pazienti.

Felbamato

Il sottogruppo di cui abbiamo analizzato la risposta clinica a felbamato, si componeva di 21 pazienti. Anche in questo caso i soggetti sono stati seguiti per un periodo di follow-up che prevedeva tre assessments clinici ed elettroencefalografici ad 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia. Al baseline si sottolinea anche in questo caso un'importante eterogeneità clinica, farmacologica ed eziologica (12 erano criptogenetici e 9 sintomatici).

Ai pazienti è stato somministrato nel corso del periodo osservazionale un dosaggio di felbamato medio pari a 30 mg/Kg/die (sulla base del peso corporeo). In nessuno dei 21 pazienti, nel corso dei periodici controlli ematici, si è riscontrata alterazione della crasi ematica né alterazioni significative degli enzimi epatici. Gli effetti collaterali, dove presenti, sono stati minimi (gastralgia, sonnolenza) e in nessun caso si è resa necessaria la sospensione.

L'efficacia del felbamato è stata testata ad un mese, a tre mesi e a sei mesi.

Al primo follow-up circa il 52% dei pazienti presentava una risposta favorevole: il 28% una riduzione in frequenza critica del 25%, il 14% una risposta media (tra il 25-75%) e circa in un 10% la risposta è stata superiore al 75%. In quest'ultima categoria 2 pazienti erano seizure-free.

A tre mesi la percentuale di non-responders saliva dal precedente 47% al 66 % mentre i bambini con la risposta più significativa (riduzione > del 75% e seizure free), permanevano con una percentuale immodificata.

Quest'ultima si riscontrava anche a 6 mesi (insieme ai 2 seizure free); la farmacoresistenza a questo controllo saliva al 76%.

All'interno dei pazienti con felbamato non è stato possibile ricevere informazioni su eventuali miglioramenti delle performance cognitive e/o relazionali o comportamentali in quanto i dati raccolti anamnesticamente si presentavano incompleti.

Una considerazione sui risultati esposti ci permette di ipotizzare che se un paziente risponde positivamente in termine di controllo delle crisi al felbamato già al primo mese pare tenda a mantenere tale profilo nel tempo. Infatti la proporzione di pazienti con una risposta al felbamato superiore al 75% o in seizure-free risulta essere invariata tra il primo, terzo e sesto mese, attestandosi intorno ad un 10% (valore in assoluto più alto tra le tre terapie in esame).

Dieta Chetogenica

25 dei pazienti estrapolati dal nostro database erano stati sottoposti a regime dietetico chetogenico. Come per le altre due opzioni terapeutiche anche in questo caso si è valutato il profilo di risposta clinica dopo un periodo di tempo di 1, 3 e 6 mesi. I pazienti LGS appartenenti a questo gruppo erano 15 sintomatici e 10 criptogenetici. La maggioranza di essi aveva una storia di numerosi antiepilettici già sperimentati e quindi un'elevata farmacoresistenza.

Ad un mese il 48% dei bambini non presentava alcuna variazione clinica; la restante percentuale mostrava una risposta terapeutica variabile, di cui solo il 4% > del 75% (1 paziente era seizure free).

A tre mesi la farmacoresistenza si attesta ad un 60% e tale dato viene mantenuto costante anche al successivo follow up di 6 mesi.

Quella che invece si modifica è la percentuale dei responders >del 75%, che a tre mesi raddoppia e tale si ritrova immodificata anche a 6 mesi con una percentuale dell'8% (tra questi 2 bambini erano seizure free).

Diversamente da felbamato e rufinamide è possibile quindi osservare un'incremento dell'efficacia della dieta chetogenica nel tempo. Infatti la proporzione di pazienti con una buona risposta (superiore al 75% o seizure free) si duplica al terzo mese e tale si mantiene al sesto. Questa tendenza sembrava essere rispecchiata dalla proporzione dei non responders (crisi invariate rispetto al baseline) che non aumentava da tre a sei mesi, indicando come la dieta chetogenica in un periodo maggiore ai tre mesi non perda subito di efficacia ma al contrario possa rivelarsi più incisiva nel controllo delle crisi. Cionostante questo si applicava solo al 40% dei pazienti che a tre e sei mesi risultavano ancora sensibili. Anche qui la frequenza dei non responders era comunque alta (60% nel lungo periodo), ma risultava comunque la più bassa se paragonata a quanto riscontrato per felbamato e rufinamide.

I nostri dati sembrano inoltre indicare che la risposta alla dieta chetogenica possa essere a grandi linee predetta dal numero di farmaci ai quali il paziente era stato precedentemente esposto. All'interno del gruppo di pazienti trattati con dieta chetogenica, quelli che erano stati trattati con un elevato numero di farmaci antiepilettici tendevano a mostrare una scarsa risposta alla dieta con un riduzione delle crisi nulla o inferiore al 25%. Questo dato potrebbe essere almeno in linea

teorica utilizzato al baseline per separare i candidati ottimali da sottoporre alla dieta chetogenica da quelli che potrebbero beneficiare di interventi alternativi.

Relativamente agli effetti collaterali il 12% dei pazienti ha presentato alcuni effetti collaterali (specie nelle fasi iniziali, ad es. sopore legato all'ipoglicemia e alla chetosi eccessiva, in un caso presenza di vomito e diarrea) che però non sono stati tali da determinare la sospensione della dieta almeno nei primi 6 mesi di follow up.

La reattività ambientale in questo sottogruppo, sempre valutata anamnesticamente dal resoconto dei familiari e dall'osservazione clinica si rileva in 9 pazienti su 25 sia a uno che a tre mesi, ma poi scende e permane in solo 4 di questi al sesto mese.

Percorsi terapeutici nella LGS

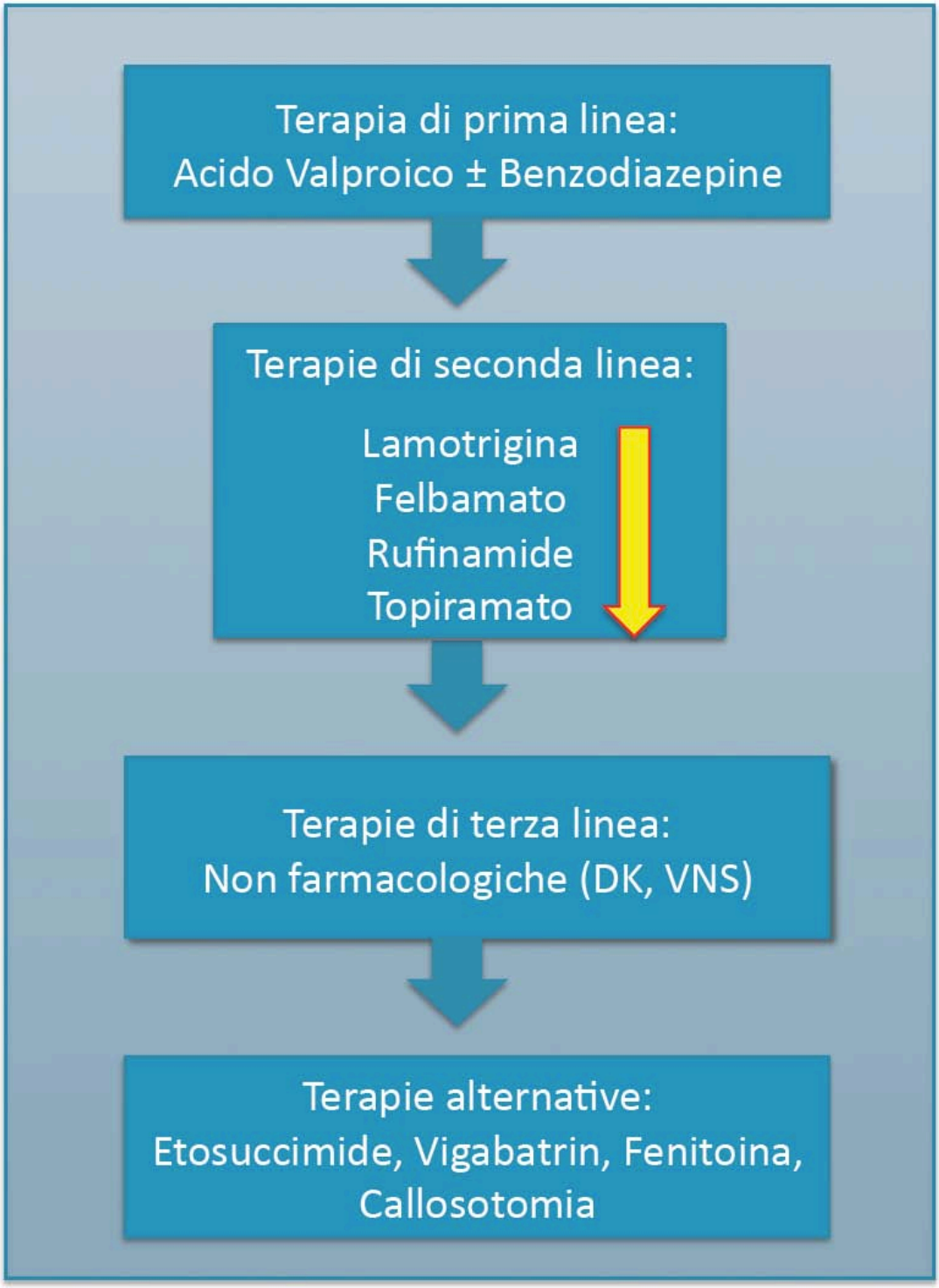
I risultati sopra descritti ci permettono di formulare alcune considerazioni pratiche da applicarsi nella gestione terapeutica di pazienti con LGS. Innanzitutto i nostri dati confermano come generalmente sia raro per un clinico porre diagnosi di LGS in un bambino drug-naïve. Di solito la sindrome si sviluppa come conseguenza di una pregressa West o da crisi epilettiche inizialmente non specifiche che successivamente assumono le caratteristiche della LGS. Una volta che la diagnosi è stata formulata il medico dovrebbe innanzitutto rivedere l'anamnesi epilettologica per chiarire quale antiepilettico sia già stato somministrato, e con quale efficacia, o se il paziente sia in terapia con antiepilettici particolari quali carbamazepina, vigabatrin, fenitoina che, in determinati casi, potrebbero addirittura esacerbare un quadro di LGS (Ferrie 2009). La farmacoresistenza in pazienti con LGS risulta frequente ed è spesso necessaria una politerapia per ridurre la frequenza delle crisi; ma gli effetti collaterali associati ai diversi farmaci potrebbero rivelarsi addirittura peggiori della sottostante patologia

di base (Ferrie 2009). Come in tutte le epilessie è opportuno sempre iniziare con una mononoterapia. Alcuni bambini rispondono a due farmaci antiepilettici e la maggior parte ottiene un controllo parziale delle crisi con tre farmaci, almeno nei primi periodi (alcuni mesi) dopo una nuova introduzione. Risulta invece difficilmente giustificabile e da evitare una terapia con quattro o più farmaci. Gli obiettivi terapeutici ai quali il clinico deve tendere restano tuttora argomento di discussione. Sebbene sia ragionevole puntare ad un completo controllo delle crisi, nella maggior parte dei bambini con LGS tale obiettivo si mostra presto irrealistico. Il medico, consultando la famiglia, deve decidere quindi quale sia il target principale a cui tendere. Nella maggior parte dei casi gli obiettivi terapeutici desiderabili oscillano tra la massimizzazione del funzionamento sociale (in seguito alla diminuzione delle crisi) e la riduzione degli effetti collaterali. Alcuni esempi di obiettivi terapeutici ipotizzabili nella LGS potrebbero ragionevolmente essere:

- minimizzare il numero dei drop attacks
- ridurre il numero delle crisi giornaliere per permettere al bambino di frequentare la scuola
- prevenire o trattare in modo tempestivo crisi convulsive prolungate
- prevenire o trattare in modo tempestivo episodi di stato epilettico non convulsivo

Il medico che deve formulare un percorso terapeutico nella LGS deve quindi essere pragmatico e valutare ogni singolo caso con attenzione. *L'algoritmo terapeutico* da noi suggerito è evidenziato nella figura qui sotto (vedi pag.60) ma, sebbene possa essere applicato in linea di principio a tutti i bambini con LGS ricordiamo che vi sono alcune circostanze specifiche che possono richiedere percorsi terapeutici differenti. Ad esempio, le crisi in bambini con sclerosi tuberosa potrebbero

rispondere bene a vigabatrin come farmaco di prima linea. Altre evidenze suggeriscono di utilizzare selettivamente l'etosuccimide nelle crisi presenti in una LGS sintomatica di polimicrogiria. Un altro esempio è quello fornito dalla presenza di continui "drop attacks" che potrebbero indicare favorevolmente un intervento di callosotomia (Ferrie 2009).


Terapia di prima linea:
Acido Valproico ± Benzodiazepine
Terapie di seconda linea:
Lamotrigina
Felbamato
Rufinamide
Topiramato
Terapie di terza linea:
Non farmacologiche (DK, VNS)
Terapie alternative:
Etosuccimide, Vigabatrin, Fenitoina,
Callosotomia

CONCLUSIONI

La Sindrome di Lennox-Gastaut permane a tutt'oggi una forma grave di encefalopatia epilettica. La valutazione retrospettica dell'efficacia delle diverse terapie mediche conferma l'intrinseca farmacoresistenza della sindrome. Infatti anche nel nostro campione, i cosiddetti "non responders", raggiungevano valori consistenti, attestandosi, a sei mesi dall'inizio delle terapie, a valori pari al 60% (dieta chetogenica), 73% (rufinamide) e 76% (felbamato). Per questi motivi si rende necessario il ricorso ad un regime politerapico, determinato anche dal parziale e transitorio miglioramento della frequenza critica che abitualmente si osserva all'introduzione di un nuovo farmaco.

Alla luce dei trattamenti effettuati nei nostri pazienti e in accordo a quanto osservato dalle più recenti revisioni riportate in letteratura, possiamo concludere che un gold-standard per il trattamento ottimale della LGS appare ancora lontano e ad oggi non è possibile dimostrare la superiorità di efficacia di nessun farmaco; lamotrigina, topiramato, felbamato e rufinamide mostrano simili profili di efficacia e rappresentano utili possibilità in aggiunta alla terapia di base (Cross 2009).

E' importante sottolineare come le terapie sopraindicate dovrebbero utilizzarsi in modo sequenziale, ovvero come "pseudo-mono-terapie" aggiuntive a quella di base (ad es. acido valproico) per non sprecare il possibile effetto positivo fornito singolarmente da ciascuno di questi interventi farmacologici.

I limiti metodologici del nostro studio non permettono di giungere a conclusioni definitive ma è possibile ipotizzare che la dieta chetogenica possa presentare un profilo di efficacia più costante rispetto a felbamato e rufinamide nel medio periodo.

La mancanza di chiare e definitive indicazioni per il trattamento della LGS risiede soprattutto nei limiti delle ricerche finora disponibili. Sebbene la LGS rappresenti il 10% circa delle epilessie infantili pochi RCT sono stati effettuati e le risorse impiegate sono state scarse. Attuare RCT in setting pediatrici risulta economicamente dispendioso e particolarmente difficile da un punto di vista metodologico. Per esempio, la diagnosi di LGS viene solitamente posta dopo un periodo di tempo nel quale il soggetto soffre di diversi tipi di crisi epilettiche che sono già state trattate con diversi farmaci: per questi motivi valutare l'efficacia di ulteriori terapie aggiuntive o di monoterapie in pazienti "non drug-naive" risulta difficile. Inoltre la stessa storia naturale della malattia si caratterizza per fluttuazioni nel tempo della frequenza e della gravità delle crisi così che il miglioramento o il peggioramento clinico non sono sempre facilmente correlabile alla terapia in atto. Per tale motivo è importante che i vari studi relativi all'efficacia e alla tollerabilità di un determinato farmaco siano condotti con un follow up il più possibile esteso nel lungo periodo.

Infine, non vi sono ricerche che abbiano mai studiato l'effetto della terapia su outcomes cognitivi o comportamentali anche se proprio questi sembrano essere gli aspetti più difficili da gestire ed affrontare per i caregivers e per i famigliari (Cross 2009).

Fino a quando ulteriori ricerche non saranno intraprese, il clinico dovrà continuare a considerare ogni paziente nella sua individualità, tenendo in considerazione i potenziali benefici di ogni terapia controbilanciandoli con gli eventuali rischi di effetti negativi.

BIBLIOGRAFIA

Aicardi J, Gomes AL (1992). Clinical and EEG symptomathology of the "genuine" Lennox-Gastaut syndrome and its differentiation from other forms of epilepsy in early childhood. In: Degen R eds. The benign localized and generalized epilepsies of childhood. Amsterdam: Elsevier, 185-193.

Aicardi, J. (2000). "Atypical semiology of rolandic epilepsy in some related syndromes." Epileptic Disord 2 Suppl 1: S5-9.

Aicardi, J. and J. J. Chevrie (1982). "Atypical benign partial epilepsy of childhood." Dev Med Child Neurol 24(3): 281-292.

Arzimanoglou, A., R. Guerrini, et al. (2004). Lennox-Gastaut syndrome. Aicardi's epilepsy in children. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 38-50.

Arzimanoglou, A (2003). Prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. In Jallon P eds. Prognosis of epilepsy. Paris: John Libbey Eurotext 277-288.

Arzimanoglou, A, Jacqueline French, Warren T Blume, J Helen Cross, Jan-Peter Ernst, Martha Feucht, Pierre Genton, Renzo Guerrini, Gerhard Kluger, John M Pellock, Emilio Perucca, James W Wheless (2009). Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol 8: 82–93

Arzimanoglou, A (2002). Treatment options in paediatric epileptic syndromes. Epileptic Disorders 4:217-225.

Baeaumanoir (1985). The Lennox-Gastaut syndrome. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. B. M. Roger J, Dravet C. London, John Libbey.

Beaumanoir A, Dravet C (1992). The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C eds. Epileptic syndromes in infancy, children and adolescence, London: John Libbey, 115-132

Beaumanoir, A. and W. Blume (2008). The Lennox-Gastaut syndrome. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. B. M. Roger J, Dravet C. Paris, John Libbey: 125-148.

Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. J Clin Neurophysiol. 2010 Apr;27(2):130-8.

Blume, W. and M. Kaibara (1999). Altas of pediatric electroencephalography. New York, Lippincott-Raven.

Blume, W. T., R. B. David, et al. (1973). "Generalized sharp and slow wave complexes. Associated clinical features and long-term follow-up." Brain 96(2): 289-306.

Chevrie, J. J. and J. Aicardi (1972). "Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave. A statistical study of 80 cases." Epilepsia 13(2): 259-271.

Clarke DF, Wheless JW, Chacon MM, Breier J, Koenig MK, McManis M, Castillo E, Baumgartner JE (2007). Corpus callosotomy: a palliative therapeutic technique may help identify resectable epileptogenic foci. Seizure Sep;16(6):545-53. Epub 2007 May 22.

Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, Kernitsky L, Mitchell WG, Ritter FJ, Collins SD, Tracy K, Kormany WN, Abdulnabi R, Riley B, Stolle J (2009). Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 50(5):1158-66.

Coppola G, Grosso S, Franzoni E, Veggiotti P, Zamponi N, Parisi P, Spalice A, Habetswallner F, Fels A, Capovilla G, Verrotti A, Mangano S, Balestri A, Curatolo

P, Pascotto A (2010). Rufinamide in children and adults with Lennox-Gastaut syndrome: First Italian multicenter experience.Seizure Epub Sep 29.

Cross JH, McLellan A, Neal EG, Philip S, Williams E, Williams RE (2010). The ketogenic diet in childhood epilepsy: where are we now? Arch Dis Child. 95(7):550-3. Epub 2010 Apr 23. Review

Hancock EC, Cross HH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome (2009). Cochrane Database Syst Rev. 8;(3):CD003277. Review.

Dravet C, Roger J (1988). The Lennox-Gastaut syndrome: historical aspects from 1966 to 1987. In Niedermeyer E, Degen R eds. The Lennox-Gastaut syndrome. New York: Alan R Liss 9-23.

Engel JJ (2001). Classification of epileptic disorders. Epilepsia 42 (3):316.

Felbamate Study in Lennox-Gastaut Syndrome (1993). Efficacy of felbmate in childhood epileptic encephalopathy. New England Journal of Medicine 328;29-33.

Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS)(2009). Eur J Paediatr Neurol.13(6):493-504. Epub 2009 Feb 10.

Gastaut, H. and R. Broughton (1972). Tonic seizures. Epileptic seizures. T. CC. Springfield: 37-42.

Gastaut, H., J. Roger, et al. (1963). "An electro-clinical study of generalized epileptic seizures of tonic expression." Epilepsia 4: 15-44.

Gastaut, H., J. Roger, et al. (1966). "Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "petit mal variant") or Lennox syndrome." Epilepsia 7(2): 139-179.

Genton, P., R. Guerrini, et al. (2000). The Lennox-Gastaut syndrome. Handbook of clinical neurology: the epilepsies. H. Meinardi. Amsterdam, Elsevier: 211-222.

Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S (2008). Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 20;70(21):1950-8.

Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. Paediatr Drugs. 2006;8(2):113-29.

Hahn, A. (2000). "Atypical benign partial epilepsy/pseudo-Lennox syndrome." Epileptic Disord 2 Suppl 1: S11-17.

Henriksen, O. and F. Dreifuss (1997). Currently unclassifiable seizures. Epilepsy, a comprehensive textbook. P. T. Engel J. Philadelphia, Lippincott-Raven: 665-667.

Hoffmann-Riem, M., W. Diener, et al. (2000). "Nonconvulsive status epilepticus--a possible cause of mental retardation in patients with Lennox-Gastaut syndrome." Neuropediatrics 31(4): 169-174.

ILAE, International League Against Epilepsy (1989). "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy." Epilepsia 30(4): 389-399.

Kossoff EH (2008). International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy. Epilepsia 49 Suppl 8:11-3.

Kluger G, Glauser T, Krauss G, Seeruthun R, Perdomo C, Arroyo S (2010). Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. Acta Neurol Scand. 2010 Sep;122(3):202-8. Epub.

Lee YJ, Kang HC, Lee JS, Kim SH, Kim DS, Shim KW, Lee YH, Kim TS, Kim HD (2010=. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. Pediatrics. 125(1):e58-66.

Lennox, W. G. and J. P. Davis (1950). "Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram." Pediatrics 5(4): 626-644.

Livingston, J. H. (1988). "The Lennox-Gastaut syndrome." Dev Med Child Neurol 30(4): 536-540.

Markand ON (2003). Lennox-Gastaut Syndrome (childhood epileptic encephalopathy). J Clin Neurophysiol 20(6):426–41.

Mikati MA, Kurdi R, El-Khoury Z, Rahi A, Raad W (2010). Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature. Epilepsy Behav. Jan;17(1):90-4. Review.

Navas M, Navarrete EG, Pascual JM, Carrasco R, Núñez JA, Shakur SF, Pastor J, Sola RG. Treatment of refractory epilepsy in adult patients with right-sided vagus nerve stimulation. Epilepsy Res. 2010 Jun;90(1-2):1-7. Epub 2010 May 21. Review.

Niedermeyer, E. (1969). "The Lennox-Gastaut syndrome: a severe type of childhood epilepsy." Dtsch Z Nervenheilkd 195(4): 263-282.

Othahara, S, Ohtsuka, Y, Yioscinaga, H (1988). Lennox-Gastaut syndrome: etiological considerations. In: Niederemeyer E, Degen R, eds. Lennox-Gastaut syndrome. New York: Alan R.Lis, 47-63.

Perucca E, Cloyd J, Critchley D, Fuseau E (2008). Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. Epilepsia 49(7):1123-41.

Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O (1998). Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia. 39(1):5-17. Review.

Pellok JM (1999). Felbamate. Epilepsia 40:S57-S62.

Quarato PP, Gennaro GD, Manfredi M, Esposito V (2002). Atypical Lennox-Gastaut Syndrome successfully treated with removal of a parietal dysembryoplastic tumour. Seizure 11(5): 325–9.

Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. Acta Neurol Scand. 2008 Aug;118(2):69-86. Epub 2008 Mar 31. Review.

Roger J, Remy C, Bureau M (1987). Le syndrome de Lennox-Gastaut chez l'adulte. Rev Neurol (Paris) 143:401-405.

Roger J, Dravet C, Bureau M (1989). The Lennox-Gastaut syndrome. Cleve Clin J Med 56;S172-S180.

Stafstrom CE. Update on the management of Lennox-Gastaut syndrome with a focus on rufinamide. Neuropsych Dis and Treat 5;547-551.

Steffenburg U, Hedstròm A, Lindroth A (1998). Intractable epilepsy in a population based study of mentally-retarded children. Epilepsia 39;767-775.

You SJ, Kang HC, Ko TS, Kim HD, Yum MS, Hwang YS, Lee JK, Kim DS, Park SK (2008). Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. Brain Dev. 30(3):195-9. Epub 2007 Sep 6.

Veggiotti, P, Teutonico, F (2007). Il Bollettino della Lega Italiana per l'Epilessia; 136/137 (Suppl.1):13-18.

Wisniewski CS (2010). Rufinamide: a new antiepileptic medication for the treatment of seizures associated with lennox-gastaut syndrome. Ann Pharmacother. 2010 Apr;44(4):658-67. Mar 16. Review.

Zupanc ML, Roell Werner R, Schwabe MS, O'Connor SE, Marcuccilli CJ, Hecox KE, Chico MS, Eggener KA (2010). Efficacy of felbamate in the treatment of intractable pediatric epilepsy. Pediatr Neurol Jun;42(6):396-403.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il professor Umberto Balottin per avermi guidata in questi anni di formazione, insieme a tutti i medici strutturati e al personale infermieristico del reparto di Neuropsichiatria Infantile.

Un caro ricordo va anche al professor Giovanni Lanzi che per primo mi ha trasmesso la passione e l'interesse verso questa disciplina.

Ringrazio il professor Pierangelo Veggiotti, mio maestro di epilettologia, per gli insegnamenti trasmessi e l'umanità che ha saputo sempre comunicare.

A Grazia e Marco un grazie speciale per i tanti momenti di "registrazione" e non trascorsi piacevolmente insieme.

A Simona, nostra collaboratrice, un grazie per il sostegno materno e l'aiuto quotidiano.

Un grazie a tutte le compagne e compagni di specialità che si sono succeduti nel corso di questi anni e con i quali ho potuto condividere gioie e fatiche del nostro lavoro.

Grazie a tutti i pazienti, piccoli e grandi, che si sono affidati a me.

Ringrazio infine l'AIEF per il contributo sociale svolto nell'ambito delle epilessie farmacoresistenti e per l'interesse gentilmente dimostrato nei confronti del presente studio.