

**I° Convegno A.I.E.F. (Associazione Italiana Epilessia Farmacoresistente)
 congiunta con la Riunione Annuale della LEGA ITALIANA contro l'EPILESSIA,
 Sezione Piemonte e Valle d'Aosta)**

**Novara, 3 ottobre 2009 - Caserma Perrone - Aula 202 Sede Universitaria -
 Via Perrone, 18 - Università Piemonte Orientale "A. Avogadro".**

ABSTRACTS

ASPETTI NEUROBIOLOGICI DELLA FARMACORESISTENZA

PROF. ROBERTO MUTANI

Direttore Clinica Neurologica, Dipartimento Neuroscienze Università di Torino

Circa il 30% dei soggetti con epilessia presenta farmacoresistenza (FR). Ciò ha spinto la ricerca di base verso l'individuazione dei meccanismi neurologici della FR. La ricca letteratura specifica individua l'esistenza di almeno 3 ipotesi:

1. Trasportatori di farmaco. Essi appaiono sovraespressi nel cervello dei soggetti con FR e la conseguenza è la scarso accumulo degli AED. La sovraespressione può essere acquisita oppure congenita e ciò determinerebbe aspetti differenti FR.
2. Canali Na⁺ Voltaggio - dipendenti. Essi sarebbero responsabili della FR agli AED Na⁺ - bloccanti.
3. Recettori GABA_A - -Essi sarebbero responsabili della FR ai farmaci GABAergici.

ASPETTI NEUROFISIOLOGICI DELLA FARMACORESISTENZA

ROBERTO CANTELLO

Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara.

L'approccio neurofisiologico all'epilessia farmacoresistente si svolge su molteplici piani. L'elettrofisiologia sperimentale, ad esempio, indaga sui possibili meccanismi ionici che determinano la mancata risposta ad un determinato farmaco. Da un punto di vista clinico pratico, il ruolo maggiore continua ad essere quello dell'EEG, soprattutto dell'EEG non-invasivo (di superficie). Questo strumento si rivolge essenzialmente a due scopi. Il primo è la registrazione delle crisi, che si avvale della Video-EEG. Questa consente di confermare la natura epilettica della crisi, di precisarne l'origine focale e di meglio definirne fattori come la gravità (secondaria generalizzazione, caduta etc...). Nell'approccio prechirurgico, la Video-EEG consente studi di correlazione elettroclinica e permette di desumere la localizzazione anatomica della zona epilettogena. Il secondo scopo dell'EEG è la registrazione delle attività intercritiche, che, soprattutto se supportata da metodiche di localizzazione di sorgente, può rendere possibile deduzioni circa la localizzazione della zona irritativa.

Tra le molteplici nuove tecniche neurofisiologiche, il nostro interesse ha considerato anche la stimolazione magnetica transcranica (TMS). Questa si è mostrata da un lato capace di fornire interessanti informazioni fisiopatologiche. Dall'altro, essa è in corso di valutazione quale promettente terapia sperimentale di alcune sottoforme di epilessia farmacoresistente.

LA GESTIONE FARMACOLOGICA DEL PAZIENTE FARMACORESISTENTE

EMILIO PERUCCA

Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica,
Università di Pavia e IRCCS Fondazione CV Mondino, Pavia

Sino agli inizi degli anni 90, il trattamento farmacologico delle epilessie refrattarie era basato sull'utilizzo di un numero molto ristretto di medicinali, il cui impiego era facilitato da decenni di esperienza clinica. Questa situazione si è modificata radicalmente con l'introduzione negli ultimi anni di numerosi nuovi farmaci, che hanno virtualmente triplicato l'armamentario terapeutico disponibile. Se da una parte questo comporta per il paziente un miglioramento, peraltro modesto, delle prospettive di ottenere il controllo completo delle crisi, dall'altra l'approccio terapeutico a questa patologia è divenuto molto più complesso e richiede conoscenze aggiornate sulle indicazioni, controindicazioni, requisiti posologici, effetti collaterali e potenziali interazioni farmacologiche di 20 medicinali diversi. L'intensa competizione commerciale tra le aziende che producono i diversi farmaci non giova alle esigenze di una informazione obiettiva e neppure la letteratura scientifica internazionale è di facile valutazione: ad esempio, anche studi controllati apparentemente rigorosi possono presentare vizi sperimentali o interpretativi che inficiano le conclusioni raggiunte. Nella relazione verranno considerati diversi aspetti, importanti per una gestione corretta di un paziente con epilessia refrattaria:

La necessità di un corretto inquadramento diagnostico: in alcuni pazienti con crisi refrattarie, la mancata risposta terapeutica deriva da una diagnosi non corretta del tipo di epilessia, che ha indotto alla prescrizione di trattamenti inappropriati. Esiste anche la possibilità che crisi di natura non epilettica siano state non correttamente attribuite ad una patologia comiziale.

La necessità di una rivalutazione delle terapie praticate, con particolare riferimento non solo al possibile impiego di farmaci inappropriati, ma anche alla possibilità che i diversi medicinali non siano stati prescritti a posologie sufficienti o con modalità di somministrazione adeguate. L'indagine della compliance dovrebbe essere parte di questa valutazione.

La valutazione critica delle diverse strategie attuabili per modificare in modo ottimale, ove appropriato, il regime terapeutico. Un aspetto particolarmente importante in questo contesto è l'esigenza di ridurre il carico di effetti collaterali derivante da utilizzo di un numero eccessivo di farmaci, la minimizzazione delle interazioni farmacologiche avverse, ed il ricorso all'impiego preferenziale di combinazioni di farmaci contraddistinti da interazioni farmacodinamiche di tipo favorevole.

LA GESTIONE CHIRURGICA DEL PAZIENTE FARMACORESISTENTE

DOTT. GIORGIO LO RUSSO

Direttore del Centro "C.Munari" per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson
Ospedale Maggiore di Niguarda Cà Granda di Milano

I risultati della terapia chirurgica delle epilessie parziali farmaco-resistenti possono essere considerati largamente soddisfacenti in termini di impatto sulla frequenza e gravità delle crisi (Engel 1987, 1993). Tuttavia, malgrado l'indubbio rigore scientifico degli studi di Engel e la precisa caratterizzazione di un outcome post-chirurgico in Classi ben definite ed identificabili, mancava, così come a tutte le innumerevoli casistiche chirurgiche pubblicate dai tempi di Hugling Jackson fino ad oggi, l'autorevolezza di una conferma epidemiologica.

In tal senso, "A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy", lo studio collaborativo coordinato dall'Università dell'Ontario pubblicato nell'Agosto del 2001 sul New England Journal of Medicine (Wiebe et al., 2001), arriva a colmare una "lacuna", fornendo un

“imprimatur” statistico all'efficacia della chirurgia dell'epilessia, almeno per quanto concerne le epilessie temporali.

I dati che ne emergono hanno una significatività molto consistente se si tiene conto che, dopo un anno di follow-up, nel gruppo di pazienti trattati chirurgicamente il 58% è libero da crisi con rottura del contatto rispetto all'8% dei pazienti trattati farmacologicamente ($p < 0.001$), con un beneficio statisticamente significativo anche sotto l'aspetto della qualità della vita.

Una differenza di tale entità dovrebbe costituire per “l'epilettologo clinico” una buona motivazione per consentirgli di prospettare, fin dal momento in cui la diagnosi di epilessia parziale viene formulata, un'eventuale soluzione chirurgica nel caso in cui le crisi dovessero dimostrarsi farmaco-resistenti.

Va inoltre sottolineato che la percentuale di pazienti chirurgici guariti è, nella casistica di Wiebe, sensibilmente inferiore rispetto ai dati di outcome abitualmente riportati in letteratura che, sempre in pazienti con epilessia temporale sottoposti ad “anterior temporal lobectomy”, si aggirano intorno all'80%. In effetti presso il Centro C. Munari per la Chirurgia dell'Epilessia dell'Ospedale Niguarda di Milano la percentuale di pazienti completamente liberi da crisi dopo l'intervento è globalmente di circa il 60% (includendo oltre alle epilessie temporali anche le epilessie frontali, parietali ed occipitali e soprattutto quelle multi-lobari, notoriamente più difficili da risolvere chirurgicamente (Munari et al., 1994)).

La metodologia di diagnosi pre-chirurgica adottata presso il Centro “Claudio Munari”, attivo dall'inizio del 1994, è quella della Scuola francese del S.te Anne e prevede la definizione delle correlazioni anatomo elettro cliniche atte ad identificare la zona epilettogena da sottoporre ad intervento chirurgico. In relazione alla necessità di un approfondimento diagnostico è possibile ricorrere alle registrazioni invasive intracraniche per mezzo di elettrodi intracerebrali impiantati stereotassicamente (Stereo-EEG), (Bancaud et al., 1965; Munari, 1987; Munari et al., 1994; Tassi et al., 2002).

La qualità dei risultati (intesi come percentuale di pazienti liberi da crisi in seguito all'intervento) dipende dalla complessità del caso, dalla localizzazione (nelle epilessie temporali si ottengono i migliori risultati mentre quelle multilobari sono più penalizzate) e dalla presenza o meno di una alterazione anatomica, solitamente indice di un outcome più favorevole (Kahane et al., 1994).

LA STIMOLAZIONE VAGALE

PROF. MICHELE LANOTTE

Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino

Studi sperimentali sull'animale hanno dimostrato che la stimolazione elettrica del nervo vago può ridurre la frequenza e la durata delle crisi epilettiche.

Nel 1988 fu eseguito il primo intervento sull'uomo e ad oggi sono più di 30.000 i pazienti sottoposti ad impianto di stimolatore vagale.

La tecnica è stata approvata in Europa nel 1994 e negli Stati Uniti (FDA) nel 1997.

La stimolazione del nervo vago al collo è indicata quale terapia palliativa e aggiuntiva al fine di ridurre la frequenza delle crisi epilettiche parziali (con o senza generalizzazione secondaria) o generalizzate in pazienti con malattia refrattaria alle terapie farmacologiche e comunque non candidabili ad interventi chirurgici “curativi” finalizzati all'ablazione della zona epilettogena.

Il sistema di stimolazione del nervo vago è costituito da un generatore di impulsi impiantabile e da un elettrocatteter, oltre a un apparato esterno di programmazione usato per modificare i parametri di stimolazione.

Circa il 30% dei pazienti ottiene, a seguito dell'intervento, una riduzione della frequenza delle crisi superiore al 50%. L'efficacia e la tollerabilità del sistema di stimolazione è di tipo incrementale, tende cioè, nei pazienti che rispondono al trattamento, a crescere col passare del tempo.

L'intervento di stimolazione del nervo vago al collo è in genere un intervento a bassa incidenza di complicanze e ben tollerato dal paziente, in quanto anche gli effetti collaterali legati alla stimolazione sono gestibili tramite opportuna modifica dei parametri di stimolazione.

EFFETTI AVVERSI COGNITIVI DEI FARMACI ANTIEPILETTICI

PROF. FRANCESCO MONACO

Direttore Clinica Neurologica, Univer. Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

I pazienti con epilessia presentano frequentemente deficit cognitivi che rappresentano un fattore complicante la loro gestione terapeutica. Infatti, il contributo dei farmaci antiepilettici (FAE) a questo riguardo è spesso rilevante.

Tra gli effetti avversi dei FAE quelli più frequentemente riportati riguardano il sistema nervoso centrale come sedazione, sonnolenza, insonnia, vertigini o instabilità. La sedazione, in particolare, è associata alla maggior parte dei FAE.

In linea generale, gli autori sono concordi nel ritenere i farmaci di vecchia generazione come meno tollerabili dal punto di vista cognitivo rispetto alle nuove molecole. Ovviamente il meccanismo d'azione del farmaco è un fattore determinante la comparsa di deficit cognitivi come effetto collaterale anche se non vi sono a tutt'oggi studi che dimostrino chiaramente che alcuni deficit sono specificamente associati a una classe di molecole piuttosto che ad un'altra. Caso particolare è quello di topiramato che sembra avere effetti negativi specificatamente sulle funzioni fasiche.

La maggior parte degli autori è concorde sul fatto che la politerapia e l'utilizzo di alte dosi siano associati alla comparsa di effetti collaterali cognitivi e quando alte dosi o terapia aggiuntive sono necessarie, una corretta valutazione dei vantaggi e svantaggi si rende indispensabile. Tuttavia, altre variabili vanno prese in considerazione nel momento in cui si deve valutare l'impatto dei FAE sulle funzioni cognitive come il contributo delle crisi, della sindrome epilettica e della eziologia specifica, l'età del paziente, il suo stato mentale e le concentrazioni plasmatiche del farmaco. un'analisi attenta di tutte queste variabili permette una chiara valutazione dell'impatto cognitivo del farmaco ed una corretta ottimizzazione della terapia.

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA NEL PAZIENTE CON COMORBILITÀ INTERNISTICHE.

PROF. PAOLO BENNA,

Responsabile Centro Epilessia, Dip. Neuroscienze università di Torino

Virtualmente ogni condizione morbosa può associarsi con l'epilessia; in alcuni casi interferendo con essa, talora a causa dell'interazione tra i farmaci necessari per le due condizioni. In molte condizioni l'associazione tra epilessia ed altra patologia non è casuale: a) malattie neurologiche che causano anche epilessia; b) malattie sistemiche con interessamento multiorgano (metaboliche, cromosomiche, mitocondriali, infettive).

Spesso i farmaci antiepilettici (AED) interagiscono con altri farmaci; ciò In buona misura dipende dal metabolismo epatico degli AED per ossidazione o glucuronazione. Gli effetti sono più sensibili per i farmaci metabolizzati per via ossidativa, tra cui: estrogeni, teofillinici, anticoagulanti orali, corticosteroidi. Vi sono varie strategie per ridurre le conseguenze potenzialmente negative delle interazioni tra AED e altri farmaci: a) somministrare altri farmaci solo in presenza di chiare indicazioni cliniche; b) tener conto delle interazioni più importanti, spesso prevedibili in base agli effetti di un farmaco sugli isoenzimi epatici e modificare di conseguenza le dosi dei farmaci; c) sorvegliare la risposta clinica dopo aggiunta o sospensione di un secondo farmaco, per un tempo appropriato alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di questo; d) considerare la possibilità di un'interazione tra farmaci in presenza di variazioni inattese della

risposta; e) se possibile, e se indicato, determinare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci; f) utilizzare AED con basso potenziale di interazione per trattare pazienti con altre patologie; g) in pazienti trattati con AED utilizzare, all'interno di una classe di farmaci, quelli con minore interazione potenziale; h) informare il paziente delle possibili interazioni e raccomandare cautela nell'uso di sostanze che non richiedono ricetta medica.

Un effetto positivo nel contesto della comorbidità è invece rappresentato dal fatto che alcuni AED posseggono efficacia clinica per altre condizioni patologiche, il che consente in alcune condizioni una semplificazione della terapia. Ad esempio, nel dolore neuropatico utilizzazione di carbamazepina o gabapentin, nel tremore di primidone o topiramato, nella emicrania di valproato, nell'obesità di topiramato.

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA NEL PAZIENTE CON COMORBILITA' PSICHIATRICA

DOTT. MARCO MULA

Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

Negli ultimi 30 anni i farmaci anticomiziali sono diventati parte integrante della terapia farmacologica di diverse patologie psichiatriche, in particolare del disturbo bipolare. Il litio costituisce, in questa patologia, il farmaco di elezione come stabilizzatore dell'umore; tuttavia la presenza di numerose controindicazioni ed effetti collaterali, e la presenza di forme resistenti hanno dato l'impulso alla ricerca di nuove possibilità terapeutiche. Carbamazepina e valproato sono i farmaci più usati, quest'ultimo considerato attualmente di prima scelta nel trattamento degli episodi maniacali. Alcune caratteristiche cliniche, come la presenza o meno di cicli rapidi, di episodi misti o di disforia, sono stati identificati come predittori di risposta agli anticomiziali. In generale, i nuovi farmaci, oltre a costituire una valida alternativa in caso di refrattarietà, possiedono vantaggi non trascurabili in termini di miglior profilo di tollerabilità e minor potenziale di interazioni farmacologiche rispetto ai farmaci tradizionali, migliorando in modo rilevante la compliance terapeutica. Lamotrigina, oxcarbazepina, e topiramato hanno dato risultati positivi nel trattamento del disturbo bipolare refrattario, sia in monoterapia sia in associazione con i farmaci standard. Lamotrigina, in particolare, ha una specifica indicazione nella prevenzione dell'episodio depressivo, sia in pazienti affetti da disturbo bipolare I, che disturbo bipolare II, in presenza o meno di cicli rapidi. Topiramato ha il vantaggio di contrastare l'eventuale incremento ponderale dovuto alla frequente coterapia con antipsicotici atipici. Infine, oxcarbazepina appare efficace soprattutto sugli episodi maniacali. Tra i nuovissimi farmaci anticomiziali, pregabalin si è rivelato particolarmente promettente nel trattamento di alcuni disturbi d'ansia come il disturbo d'ansia generalizzata e la fobia sociale.

IL TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA FARMACORESISTENTE CON DIETA CHETOGENICA

PROF. PIERANGELO VEGGIOTTI Pavia

La dieta chetogenica è un regime nutrizionale contenente un'elevata percentuale di grassi e una ridotta quota di proteine e carboidrati. Essa si propone di indurre uno stato di chetosi cronica con lo scopo di simulare lo stato metabolico del digiuno. Con questa dieta si obbliga l'organismo ad utilizzare i grassi invece che il glucosio come fonte di energia mantenendo deliberatamente elevato lo sviluppo di corpi chetonici. Tutti i tipi di dieta contengono un'elevata percentuale di grassi e bassa di proteine e carboidrati ma nel tipo classico il rapporto tra i costituenti è così definito: 4 gr grassi : 1 gr (proteine + carboidrati). Indicazioni principali sono le encefalopatie epilettiche in particolare sono la Sindrome di West l'epilessia mioclono astatica e l'epilessia nella sclerosi tuberosa. La dieta chetogenica è la terapia d'elezione del deficit di trasporto del

glucosio. Nuove indicazioni come malattia di Lafora o la deficienza di piruvato deidrogenasi stanno emergendo. Verrà presentata la letteratura più recente e l'esperienza personale .

MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI "NUOVI" FARMACI

DOTT. PIERGIUSEPPE ZAGNONI - Cuneo

Il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche dei Farmaci Anti Epilettici (FAE) è una pratica ormai consolidata da oltre 30 anni ma alla luce dell'introduzione di almeno 15 nuovi farmaci nel corso degli ultimi anni richiede una valutazione critica.

Nonostante il fatto che la farmacocinetica dei nuovi farmaci sia stata ampiamente studiata il monitoraggio terapeutico (TDM) non è stato applicato soprattutto, verosimilmente, per ragioni di marketing delle case farmaceutiche che ritengono sfavorevole l'introduzione di tale procedura nel contesto clinico quotidiano.

Farmaci particolarmente candidati al TDM sono: Lamotrigina, Topiramato, Zonisamide, Felbamato e Rufinamide

Vi sono ottime ragioni per ritenere che il TDM possa svolgere un ruolo favorevole nella gestione dei pazienti ma questa ipotesi non è suffragata da sufficienti dati di letteratura che permettano di stabilire i cosiddetti "range" terapeutici per cui tale pratica non può essere raccomandata come routinaria nella gestione clinica anche se può essere estremamente utile in casi selezionati per sospetto di scarsa compliance o di interazioni farmacologiche.

Va infine ribadito il concetto che il TDM non si esaurisce affatto nella semplice misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci.

DIAGNOSI ED INDICAZIONE NEUROCHIRURGICA PRECOCE

DOTT. PIETRO PIGNATTA - Torino

Attraverso la presentazione di casi clinici viene affrontato il problema del ritardo con il quale spesso il paziente epilettico farmacoresistente approda alla terapia chirurgica. Fondamentale è una corretta diagnosi di farmacoresistenza e l'individuazione di quadri clinici che possano avere indicazione alla chirurgia ab initio.

La terapia chirurgica dell'epilessia diventa quindi un'opportunità terapeutica da valutare precocemente con precise indicazioni in base alla sindrome clinico-eziologica e non deve essere più considerata come una sorta di ultima possibilità.

PATOLOGIA MALFORMATIVA

PROF. G. CAPIZZI - Torino

Nel corso della trattazione vengono illustrati i principali quadri malformativi, attribuibili a disturbi di migrazione e proliferazione:

Le turbe della proliferazione e della migrazione neuronale sono il risultato di alterazioni nei processi di proliferazione, differenziazione e migrazione cui vanno incontro i neuroni, dalla sede periventricolare d'origine sino alla pre-programmata posizione corticale. Quando si realizzano sono quasi sempre responsabili di epilessie gravi, spesso ad esordio precoce.

La maturazione della citoarchitettura cerebrale inizia tra l'ottava e la ventiquattresima settimana di gestazione e si protrae ben oltre la nascita.

Si articola in diversi momenti :

1. Proliferazione delle cellule totipotenti in sede periventricolare
2. Prima differenziazione in due linee clonali: neuroni e glia
3. Migrazione e posizionamento in strati

4. Seconda differenziazione: neuroni di proiezione eccitatori (principale neurotrasmettitore: glutammato) e interneuroni inibitori (principale neurotrasmettitore: acido gamma-amino-butirrico, GABA)

5. Maturazione: morte programmata di neuroni e connessioni "in eccesso" (apoptosi), formazione ed organizzazione delle sinapsi (sianptogenesi), mielinizzazione

Questo processo può essere alterato in diversi momenti da fattori patogeni esterni o endogeni (anomalie delle cellule neuronali e/o gliali, alterazioni dei fattori induttori e soppressori, etc.), determinando la comparsa dei disturbi di migrazione e proliferazione.

Non si può escludere, tuttavia, che alcune anomalie si verifichino anche per condizioni che occorrono durante il periodo di maturazione post-natale.

a) Emimegalencefalia: è un disturbo di proliferazione. Coinvolge un intero emisfero, che appare ingrandito rispetto al contro laterale; si caratterizza per crisi parziali motorie ad esordio precocissimo, con severo ritardo dello sviluppo psicomotorio. La RMN evidenzia l'ingrandimento dell'emisfero, con ispessimento del mantello corticale e dilatazione del ventricolo omolaterale.

b) Schizencefalia: consiste nell'assenza a tutto spessore del parenchima cerebrale, con diretta comunicazione tra ventricoli laterali e spazio subaracnoideo della convessità; si definisce a labbro chiuso se le pareti della fissurazione sono tra loro accollate, se, invece, sono separate si parla di schizoencefalia a labbro aperto.

c) Lissencefalia: è caratterizzata da coinvolgimento corticale diffuso, con diminuzione dei solchi ed aspetto liscio della superficie cerebrale. La corteccia si presenta costituita da quattro strati anziché sei nella lissencefalia di I tipo (sindrome di Miller-Dieker: SMD), mentre nel tipo II, si osserva grave disorganizzazione, con scomparsa degli strati.

La Miller-Dieker è caratterizzata da ritardo mentale profondo od assenza di acquisizioni psicomotorie, ipotonia assiale con evoluzione spastica, ridotta attività spontanea, dismorfismi cranio- facciali (restringimento bitemporale del cranio, naso corto, labbro superiore prominente, mandibola ipoplasica), anomalie viscerali.

Presentano crisi precoci e polimorfe: spasmi, crisi miocloniche, toniche e parziali, anche sub-cliniche.

L'EEG può presentare ritmi rapidi di alto voltaggio, alternati a ritmi theta e delta, sino a costituire un quadro ipsaritmico.

Nel 92% dei pazienti con SMD, si ritrova delezione della regione 17p13.3, dove è stato identificato il gene LIS1, che ha un ruolo importante per la stabilizzazione dei microtubuli neuronali.

d) Eterotopie: sono costituite da aggregati di neuroni in sede sottocorticale, di solito a livello periventricolare.

Si tratta di un arresto della migrazione dei neuroblasti, per alterazione di una proteina regolatrice chiamata filamina.

I pazienti con eterotopie conservano, spesso, un buon livello intellettivo e presentano crisi parziali semplici ad esordio tardivo, seppur farmaco-resistenti.

È frequente la familiarità, con predominanza nel sesso femminile. L'alterazione della doublecortina è responsabile dell'eterotopia a banda o doppia corteccia che non è propriamente un disturbo di migrazione, quanto di proliferazione, perchè vi sono cellule in esubero.

e) Displasie: l'avvento della RMN ha permesso di individuare disgenesi corticali focali, precedentemente indimostrabili, costituite sul piano anatomo-patologico da polimicrogiria, aree di pachigiria e dislaminazioni, in cui la stratificazione corticale appare sovvertita.

Le classificazione delle displasie focali distingue:

- displasie focali di tipo 1: displasie focali architettone (alterazioni di laminazione); displasie focali citoarchitettone (alterazioni di laminazione con neuroni giganti poliploidi) - displasie focali di tipo 2 ("Taylor type"): alterazioni della laminazione con cellule gliali atipiche, neuroni dismorfici, citomegalia, sinaptogenesi incompleta, cellule indifferenziate (balloon cells).

f) Sclerosi Tuberosa

La sindrome viene illustrata con l'aiuto di una casistica personale.

Le crisi epilettiche sono spesso il sintomo di presentazione di malformazioni vascolari del SNC, quali le malformazioni artero-venose (MAV) ed i cavernomi.

I cavernomi sono aggregazioni di vasi sanguigni anomali che si localizzano a livello cerebrale e midollare: quando si trovano a livello corticale o presso la giunzione cortico-sottocorticale, le crisi epilettiche si presentano nel 55-75% dei casi.

Le MAV, invece, sono shunt arterio-venosi all'interno del parenchima cerebrale, vale a dire conglomerati anormali di arterie e vene che comunicano direttamente senza l'interposizione del letto capillare. Le MAV sono frammiste a tessuto cerebrale sano o gliotico, per pregresse emorragie occulte. Si associano a crisi epilettiche nel 30% dei casi.

Le malformazioni vascolari possono essere sporadiche o familiari ed espongono i pazienti al rischio di emorragie cerebrali, con conseguenti deficit neurologici, orientativamente quantificato in un 3-4% di rischio emorragico per anno.

L'età di comparsa delle crisi è variabile e la semeiologia dipende dalla localizzazione della lesione vascolare, benché l'area epilettogena risulti più estesa della malformazione, verosimilmente per alterazioni cicatriziali peri-lesionali.

MANIFESTAZIONI PAROSSISTICHE ANOSSICO-ISCHEMICHE DELLA PRIMA INFANZIA

DOTT. DANTE BESANA E DOTT. PAOLO RASMINI

SOC di Neuropsichiatria Infantile - AO di Alessandria

Nella prima infanzia non è così infrequente il riscontro di neonati o piccoli bambini che presentano manifestazioni parossistiche caratterizzate da staring, sospensione dell'attività motoria, cianosi periorale o al volto, con o senza perdita di coscienza; tali episodi in alcuni casi sono seguiti da tremori e/o scosse cliniche.

Questi rappresentano episodi che inducono un forte motivo di preoccupazione e di allarme sia nei genitori sia negli specialisti chiamati a definire la loro eziopatogenesi; per tali episodi la diagnosi differenziale fra manifestazioni parossistiche epilettiche e non epilettiche non è sempre agevole, e richiede nella maggior parte dei casi una attenta, spesso duratura, osservazione con il ricorso a diverse indagini, a volte anche invasive. Va da sé peraltro che una corretta, tempestiva e puntuale definizione diagnostica, oltre a calmierare le ansie dei genitori evitando frequenti girovagare tra specialisti e strutture sanitarie varie, permettere, laddove necessario, un precoce intervento terapeutico spesso risolutivo.

Nella relazione oltre a riprendere in modo più esaustivo questi concetti, ci si soffermerà in particolare su quelle manifestazioni parossistiche che presentano tali caratteristiche e hanno una natura epilettica, passando in rassegna le caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche, e fornendo elementi utili per la loro diagnosi.