



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
ASSISTENZIALE
SULL'EPILESSIA IN PAZIENTI CON ETÀ SUPERIORE
AI 14 ANNI**

Rev. /RM del	Approvata dal Comitato per il Rischio Clinico	Verificato dal Responsabile della U.O.S. Rischio Clinico e Qualità Dr. Giovanni Ruta	Autorizzato alla diffusione dal Direttore Generale Dott. G. Drago
Pagine 23			

SOMMARIO

Obiettivi ed applicazione	3
Introduzione	4
FIGURA 1. CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE ILAE 2017	4
Epidemiologia.....	5
Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale: accesso alle cure	6
ACCESSO NON IN URGENZA PER SOSPETTA PRIMA CRISI EPILETTICA.....	6
ACCESSO IN URGENZA PER SOSPETTA PRIMA CRISI EPILETTICA	6
ACCESSO IN URGENZA PER SOSPETTA CRISI EPILETTICA DI PAZIENTE CON DIAGNOSI NOTA DI EPILESSIA.....	8
Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale: diagnosi di epilessia e follow-up	
Epilettologico	9
FIGURA 2. PROTOCOLLO HARNESS	9
flowcharts.....	11
FLOWCHART 1. PERCORSO ASSISTENZIALE PER SOSPETTA PRIMA CRISI EPILETTICA CON ACCESSO PROGRAMMATO	11
FLOWCHART 2. PERCORSO ASSISTENZIALE PER SOSPETTA PRIMA CRISI EPILETTICA CON ACCESSO IN URGENZA.....	12
FLOWCHART 3. PERCORSO ASSISTENZIALE PER SOSPETTA CRISI EPILETTICA IN PAZIENTE CON EPILESSIA NOTA, CON ACCESSO IN URGENZA	13
Gestione delle emergenze	14
LO STATO EPILETTICO	14
<i>figura 3. criteri di salisburgo</i>	<i>15</i>
GESTIONE DELLO STATO EPILETTICO	15
<i>figura 4. la terapia dello stato epilettico</i>	<i>22</i>
Indicatori	23
INDICATORI DI PROCESSO.....	23
INDICATORI DI ESITO	23
Bibliografia	24



OBIETTIVI ED APPLICAZIONE

Il presente documento vuole descrivere l'insieme e la sequenza delle attività assistenziali attraverso cui realizzare, a livello Aziendale, in base alle risorse umane e materiali disponibili, il percorso intraospedaliero, in elezione ed in urgenza, per la gestione della Persona con Epilessia, secondo le raccomandazioni e Linee Guida riconosciute in ambito nazionale ed internazionale.

Obiettivo principale del PDTA per la Persona con Epilessia è quello di rappresentare il riferimento Aziendale per i percorsi di diagnosi e cura in relazione all'organizzazione extra- ed intra-ospedaliera ed in funzione delle specificità di patologia al fine di garantire, mantenere ed implementare ai massimi livelli la qualità delle prestazioni e servizi erogati.

Il percorso è sviluppato nel rispetto delle normative e dei requisiti indispensabili alla realizzazione ed implementazione dei processi di diagnosi e cura necessari alla presa in carico globale, sia nella gestione dell'emergenza epilettologica sia nella gestione ambulatoriale in follow-up, della Persona con Epilessia.

L'iter organizzativo, diagnostico e terapeutico, indicato nel presente documento, tutela l'uniformità delle prestazioni e la loro riproducibilità secondo standard di qualità e sicurezza e favorisce l'aggiornamento e l'adattamento alle necessità territoriali ed alle risorse umane e materiali aziendali, configurando il migliore percorso attuabile.

Vengono identificati i luoghi, le figure ed i ruoli multidisciplinari e multi-professionali coinvolti nel percorso assistenziale, in modo da agevolare e semplificare l'interazione fra le dette figure professionali nell'attuazione del percorso diagnostico-assistenziale, nelle sue varie fasi, nei luoghi, tempi e modi definiti dal presente documento.

Principali vantaggi del PDTA per la Persona con Epilessia sono la standardizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici in accordo alle raccomandazioni e Linee Guida riconosciute in ambito nazionale ed internazionale e parallelamente la possibilità di garantire una personalizzazione della presa in carico secondo lo specifico profilo clinico del paziente, anche in relazione al fatto che l'Epilessia comporta in sé un retaggio culturale ancora molto rilevante e risulta gravata da uno stigma non ancora superato, che può gravare sulla qualità della vita della persona stessa e della sua famiglia in maniera rilevante.

INTRODUZIONE

L'*epilessia* è una patologia neurologica caratterizzata dalla predisposizione a presentare crisi epilettiche nel tempo e dagli effetti neurobiologici, cognitivi, psicologici e sociali che questa patologia ha sul soggetto affetto. Una *crisi epilettica* è un fenomeno clinico improvviso e transitorio quale espressione di una scarica eccessiva e sincrona di un gruppo di neuroni della corteccia cerebrale. È bene distinguere la crisi epilettica dall'*epilessia* in quanto la prima costituisce un sintomo mentre la seconda è una condizione caratterizzata dalla tendenza delle crisi a ripetersi nel tempo. La fenomenologia della crisi epilettica riflette la sede e l'estensione della scarica corticale.

La *definizione pratica di epilessia* prevede il verificarsi di una delle seguenti condizioni:

- Almeno due crisi epilettiche non provocate (o riflesse) verificatesi a distanza maggiore di 24 ore.
- Una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di una ulteriore crisi simile al rischio di recidiva dopo due crisi nei successivi 10 anni ovvero superiore al 60%.
- Diagnosi di una sindrome epilettica (1)

L'approccio diagnostico prevede innanzitutto la diagnosi differenziale con altri fenomeni neurologici e non a carattere parossistico quali ad esempio attacchi ischemici transitori, lipotimie e sincope, crisi psicogene non epilettiche, amnesia globale transitoria, drop attack, disturbi parossistici in sonno.

Sulla base della presenza di una componente motoria preminente, le crisi epilettiche vengono distinte in convulsive o non convulsive. L'ultima *classificazione* di Fisher del 2017 suddivide le crisi epilettiche in *crisi ad esordio focale*, *crisi ad esordio generalizzato* e *ad esordio sconosciuto*. Le crisi ad esordio focale possono poi essere caratterizzate da una compromissione della consapevolezza o meno e possono evolvere verso una diffusione tonico-clonica bilaterale (figura 1)(2).

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Basic Version ¹

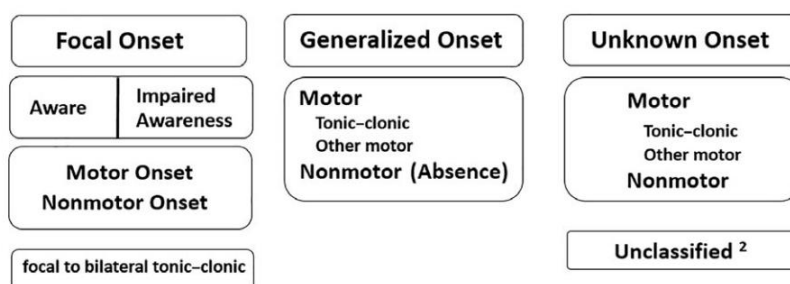


Figure 1.

The basic ILAE 2017 operational classification of seizure types. ¹Definitions, other seizure types, and descriptors are listed in the accompanying paper and glossary of terms. ²Due to inadequate information or inability to place in other categories.

Epilepsia © ILAE

Figura 1. Classificazione delle crisi epilettiche ILAE 2017

Davanti ad una *prima crisi epilettica*, bisogna stabilire se si tratta della prima manifestazione di una condizione che diventerà cronica o se con molta probabilità si tratta di un evento unico

nella vita del paziente. La distinzione è di fondamentale importanza perché distingue il concetto di crisi epilettica come sintomo da quello di epilessia che è invece una patologia. Inoltre, tale distinzione diventa ancora più importante se si fa riferimento al trattamento, in quanto solo nel secondo caso si ha l'indicazione ad effettuare un trattamento cronico di profilassi. Un altro elemento di fondamentale importanza è la distinzione tra crisi sintomatica acuta e crisi non provocata. Le *crisi sintomatiche acute* sono infatti caratterizzate da una stretta relazione temporale intesa convenzionalmente come un tempo inferiore ai 7 giorni tra un evento metabolico, ischemico, infettivo, tossico, traumatico o infiammatorio (3). Inoltre, le crisi sintomatiche acute presentano un rischio di ricorrenza e di mortalità a breve termine inferiore rispetto alle crisi non provocate, ma una mortalità a 30 giorni maggiore (4). Le *crisi non provocate* possono non avere una causa evidente o in alternativa possono avere un fattore eziologico di insorgenza non recente.

Le *cause* che provocano l'epilessia sono varie e sono da ricercare sia in condizioni *congenite* che in quelle *acquisite* (patologie fetali, sofferenza perinatale, malformazioni cerebrali, infezioni del sistema nervoso centrale, trauma cranico, accidenti vascolari cerebrali, malattie neurodegenerative, neoplasia primitive o secondarie del sistema nervoso). Sempre più frequenti sono le cause genetiche sia ereditarie che non, costituendo ad oggi circa il 50% di tutte le epilessie. Le crisi epilettiche nelle Persone con Epilessia possono essere l'unico sintomo di malattia o associarsi ad altri disturbi neurologici o cognitivi. Il ripetersi delle crisi epilettiche insieme agli effetti collaterali dei farmaci anticrisi impattano inevitabilmente sulla qualità di vita. Nonostante la terapia farmacologica riesca a controllare le crisi in circa il 70% dei casi, rimane una quota di pazienti che non risponde ai farmaci e pertanto viene definita farmacoresistente. La lega internazionale per l'epilessia (ILAE) ha proposto la *definizione di farmacoresistenza* intesa come il fallimento di due farmaci anticrisi adeguatamente scelti e tollerati (assunti sia in monoterapia che in combinazione) nel raggiungimento della libertà da crisi. Per libertà da crisi si intende l'assenza di manifestazioni critiche per un periodo di tre volte superiore al tempo intercorso tra la prima e la seconda crisi o per 12 mesi (5). Circa il 20-30% dei pazienti farmacoresistenti può beneficiare del trattamento chirurgico che prevede l'asportazione della zona epilettogena (6). Per i pazienti non candidabili al trattamento chirurgico esistono delle terapie palliative come la stimolazione del nervo vago.

EPIDEMIOLOGIA

Secondo il rapporto OMS, *l'incidenza di epilessia* si stima intorno a 61.4 per 100.000 persone anno e la *prevalenza* pari a 7.6 per 1000. L'incidenza è più alta nel primo anno di vita, tende poi a ridursi fino all'adolescenza e stabile nell'età adulta per poi aumentare nuovamente nell'età avanzata. Anche le crisi sintomatiche acute presentano un comportamento epidemiologico simile (7). *L'incidenza dello stato epilettico*, invece, si aggira intorno ai 14-18 casi/100.000 con una *mortalità* che arriva fino al 20%. Le stime italiane del 2011, stimavano una prevalenza di 7.9 casi per 1000 abitanti e una incidenza di 33.5 nuovi casi per 100.000 abitanti per anno. La prevalenza pare essere maggiore nel sud Italia, nel sesso maschile e nei soggetti con età inferiore ai 15 anni o maggiore ai 75. (8)



Uno studio del 2001 che analizzava l'epidemiologia dell'epilessia in Sicilia stimava una prevalenza di 3.5/1000 per gli uomini e 3.2/1000 per le donne, peraltro maggiore negli uomini con età compresa tra i 5 e i 19 anni e maggiore di 50 anni (9). Sulla base dei dati di prevalenza e incidenza in Italia, considerando una popolazione siciliana di circa 4.800.000 abitanti, è possibile stimare che in Sicilia circa 38.000 persone e che nella provincia di Ragusa circa 2500 persone siano affette da questa patologia e che si presentino circa 1600 nuovi casi l'anno in Sicilia e circa 100 nuovi casi all'anno solo nella provincia di Ragusa.

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE: ACCESSO ALLE CURE

Accesso Non In Urgenza Per Sospetta Prima Crisi Epilettica.

In questo caso, il paziente, dopo valutazione del Medico di Medicina Generale (MMG)/Pediatra di Libera Scelta (PdLS) (che pone il sospetto di prima crisi epilettica), esegue una visita neurologica in regime ambulatoriale, con accesso tramite CUP con priorità B o D e con diagnosi sospetta di "prima crisi epilettica" o "sospetta epilessia". Il neurologo, dopo prima valutazione ambulatoriale, prescrive l'elettroencefalogramma (EEG) e gli esami neuroradiologici ed ematochimici appropriati in relazione al sospetto diagnostico; provvede anche a prenotare una valutazione di controllo presso l'ambulatorio dedicato alla Persona con Epilessia (presso P.O. Guzzardi, ogni Giovedì, dalle 14:30 alle 19:30). In questa occasione, un neurologo con specifica esperienza in ambito epilettologico prenderà in carico il paziente e provvederà alle opportune misure in termini terapeutici ed al follow-up successivo (Flowchart 1).

Accesso In Urgenza Per Sospetta Prima Crisi Epilettica

In questa circostanza, il paziente giunge, o tramite accesso diretto (con mezzo proprio o mediante personale 118) o per invio da MMG/PdLS presso il PS dell'Ospedale più vicino per sospette crisi isolate o ravvicinate. Nel caso in cui la durata superi i tempi stabiliti dalla classificazione e definizione di stato epilettico, si prefigura la condizione di stato epilettico (vedi oltre). In tutti gli altri casi, qualunque sia il Presidio Ospedaliero, il medico di PS richiede gli *esami ematochimici previsti dal panel "Epilessia"* (emocromo, glicemia, azotemia, elettroliti, calcemia, magnesemia, creatininemia, ammoniemia, transaminasi, CPK, PCR, esame urine, eventuali esami tossicologici), emogasanalisi arteriosa, *TC encefalo* urgente senza ed eventualmente con mdc e *consulenza neurologica* in urgenza. L'utilità degli esami ematici risulta maggiore nel sospetto di una encefalopatia metabolica o in caso di persistenza dell'alterazione della vigilanza (10). Il dosaggio del CPK non è determinante nella diagnosi differenziale ma un valore elevato può essere suggestivo di crisi epilettica tonico-clonica (11). Il

neurologo in consulenza si occuperà di effettuare una dettagliata raccolta anamnestica in presenza del testimone dell'evento. La raccolta anamnestica consta di informazioni in merito alla semeiologia dell'evento, condizione al momento dell'evento (veglia/sonno), patologie e sintomi intercorrenti (febbre, disidratazione, trauma, infezioni ecc), patologie di base o pregresse, familiarità. Il medico eseguirà poi un esame obiettivo generale e un esame obiettivo neurologico valutando specificatamente la presenza di cianosi, ipersalivazione, morsus, confusione, rilascio degli sfinteri.

L'*elettroencefalogramma* andrebbe eseguito *entro le 24 ore* dall'evento e comunque il prima possibile poiché è più probabile che in questo arco temporale siano presenti anomalie intercritiche che potrebbero successivamente non essere evidenti (Flowchart 2). (12)

La rachicentesi va effettuata solo in paziente con prima crisi in corso di febbre associata a segni meningei(13).

Nel caso di una prima crisi anamnestica, l'iter da seguire sarà simile fatta eccezione per alcuni accorgimenti: nel caso di EEG negativo, potrebbe risultare utile effettuare un *EEG dopo deprivazione ipnica* (14). In caso di paziente con crisi subentranti/stato epilettico che giunge presso PS di presidio ospedaliero ove non sia disponibile in loco la consulenza neurologica (PO "Giovanni Paolo II" di Ragusa e PO Maggiore "N. Baglieri" di Modica durante le ore notturne e nei giorni festivi), verrà comunque, in quanto patologia tempo-dipendente, valutato mediante consulto telefonico dal consulente neurologo di guardia presso PO "Guzzardi" di Vittoria. Questi, se necessario, darà le opportune indicazioni diagnostiche e terapeutiche.

Dopo quanto illustrato, il Neurologo confermerà o meno il sospetto di crisi epilettica, valutando l'opportunità o meno di avviare il paziente ad una terapia farmacologica di prevenzione. Quando ci si trova davanti a una prima crisi epilettica non provocata, associata da un EEG intercritico patologico e a una causa documentata, il rischio di ricorrenza a due anni diventa superiore al 60%: è pertanto indicato l'avvio di un trattamento farmacologico di prevenzione. Vale segnalare, in questo senso, che una prima crisi in sonno si correla a un maggior rischio di ricorrenza (15) (16). Contestualmente, verrà fornita al paziente una prenotazione per visita neurologica di controllo presso l'ambulatorio dedicato alla Persona con Epilessia (presso P.O. Guzzardi, ogni Giovedì, dalle 14:30 alle 19:30). Il primo accesso all'Ambulatorio dedicato alla Persona con Epilessia deve prevedere l'esecuzione di visita specialistica epilettologica con EEG e rivalutazione della documentazione EEG e neuroradiologica disponibile ed eventuale valutazione neuropsicologica. Da questa visita può derivare un giudizio diagnostico dubbio, negativo o positivo.

In caso di *crisi dubbie* è necessario approfondire e rivalutare la storia, eseguire un EEG dopo privazione di sonno, o durante il sonno di siesta (NAP) e RM dell'encefalo in caso di sospetta lesione cerebrale. Se la diagnosi rimane incerta la persona continua ad essere seguita presso l'Ambulatorio e può rendersi necessario, in funzione del contesto clinico e della frequenza degli episodi, effettuare un monitoraggio video-EEG prolungato al fine di registrare gli aspetti clinici ed EEG delle crisi in setting ambulatoriale o di ricovero di Day-Service (DS). Nel caso si accerti, fin dalla prima visita o dopo una valutazione approfondita, che si tratta di crisi di



natura epilettica, debbono essere messe in atto tutte le strategie utili per giungere ad una diagnosi eziologica/prognostica/sindromica dell'epilessia. Questi accertamenti possono essere eseguiti in regime ambulatoriale/DS, ma anche mediante ricovero ordinario quando richiesto per motivi clinici. Il medico dell'ambulatorio epilessia può avvalersi della collaborazione dei centri Hub di riferimento regionale per le indagini diagnostiche di II e III livello (studio genetico dopo appropriata valutazione da parte del Consulente Genetista aziendale, video-EEG prolungata) e per l'invio di casi selezionati e/o particolarmente complessi. In presenza di una diagnosi definita di epilessia si imposta una terapia farmacologica secondo le linea guida del "National Institute for Health and Care Excellence" (NICE) e del "Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (12, 13), fermo restando la necessità clinica di personalizzazione del trattamento e di follow up neuropsicologico.

Nel caso in cui le crisi appaiano, fin dalla prima visita o dopo la valutazione approfondita sopradescritta, di natura non epilettica, la persona esce dal percorso ed è avviato a percorsi diagnostici alternativi a seconda della manifestazione parossistica non epilettica individuata. Se la diagnosi è quella di *crisi psicogena non epilettica*, il Neurologo propone l'accesso presso il *Dipartimento di Salute Mentale*, per la presa in carico da parte dello specialista Psichiatra.

Accesso In Urgenza Per Sospetta Crisi Epilettica Di Paziente Con Diagnosi Nota Di Epilessia.

In questa circostanza, il paziente giunge, o tramite accesso diretto (con mezzo proprio o mediante personale 118) o per invio da MMG/PdLS presso il PS dell'Ospedale più vicino, per sospette crisi isolate o ravvicinate. In tale sede, qualunque sia il Presidio Ospedaliero, il medico di PS richiede: prelievo per *esami ematochimici previsti dal panel "Epilessia"* (emocromo, glicemia, azotemia, elettroliti, calcemia, magnesemia, creatininemia, ammoniemia, transaminasi, CPK, PCR, esame urine, eventuali esami tossicologici), emogasanalisi arteriosa, dosaggio plasmatico dei farmaci anticrisi e *consulenza neurologica*. Il Neurologo valuterà l'opportunità o meno di eseguire ulteriori procedure diagnostiche (ivi incluso il ricorso al neuroimaging ed all'EEG). Confermato il sospetto di crisi epilettica, il Neurologo valuterà l'opportunità o meno di modificare (o di avviare qualora non praticata) la terapia medica di prevenzione con farmaci anti-crisi e provvederà a programmare il follow-up in regime ambulatoriale dedicato come già descritto. Nel caso in cui la valutazione del Neurologo deponga per una diagnosi alternativa alla crisi epilettica la persona esce dal percorso, con eventuale suggerimento delle valutazioni specialistiche più opportune all'inquadramento diagnostico successivo. Se la diagnosi rimane dubbia il paziente verrà comunque indirizzato a valutazione ambulatoriale epilettologica come già descritto (Flowchart 3).

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE: DIAGNOSI DI EPILESSIA E FOLLOW-UP EPILETTOLOGICO

Dopo la diagnosi di crisi epilettica, in qualsiasi contesto fra quelli sopra menzionati essa sia stata formulata, è necessario, come sottolineato dalla ILAE, valutare se sussistono i criteri per porre la *diagnosi di epilessia* ed eventualmente per porre specifica *diagnosi sindromica*. Per tale scopo, oltre agli esami di diagnostica neurofisiologica (EEG standard e dopo privazione di sonno) e neuroradiologici (*RM encefalo secondo protocollo HARNESS come da raccomandazioni della Commissione Neuroimmagini della ILAE (17), figura 2*) potrà avvalersi anche di Consulenza Genetica. Nel caso in cui dalla diagnostica neuroradiologica di base o avanzata emerga una lesione responsabile dell'epilessia e che determini la diagnosi di epilessia lesionale trattabile chirurgicamente, il medico dell'ambulatorio Epilessia valuta se avviare il paziente al percorso di terapia chirurgica dell'epilessia.

PROTOCOLLO EPILESSIA - Sequenze 3D

T1-pesate

Tipo di Sequenza: gradient echo

Dimensioni del voxel (mm): 1 x 1 x 1

Indicazioni: anatomia e morfologia (volume, spessore corticale, studio della girazione corticale, integrità della interfaccia bianca-grigia)

FLAIR

Tipo di Sequenza: turbo spin echo

Dimensioni del voxel (mm): 1 x 1 x 1

Indicazioni: intensità di segnale

Precisazioni: Non sensibile in neonati e bambini di età inferiore ai 24 mesi per incompleto processo di mielinizzazione

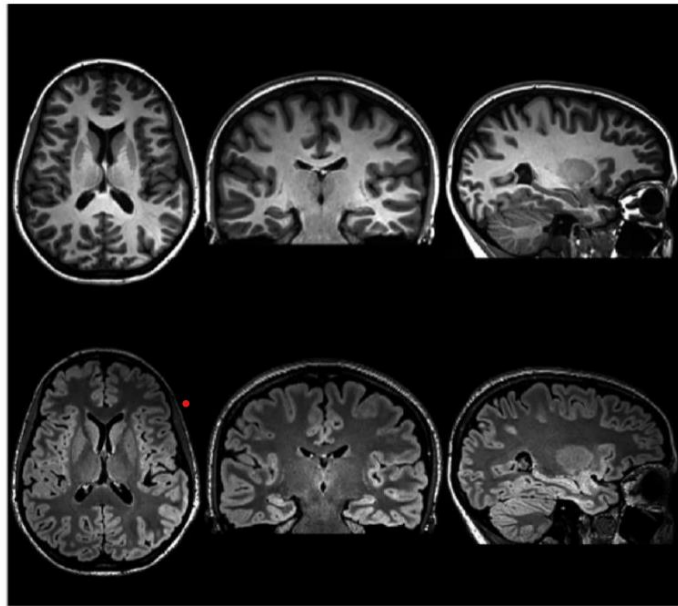


Figura 1 Protocollo HARNESS-MRI (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences), Sequenze Tridimensionali: immagini volumetriche T1-3D e FLAIR sono raffigurate nei tre piani (assiale, coronale e sagittale) con risoluzione millimetrica.

Figura 2. Protocollo HARNESS

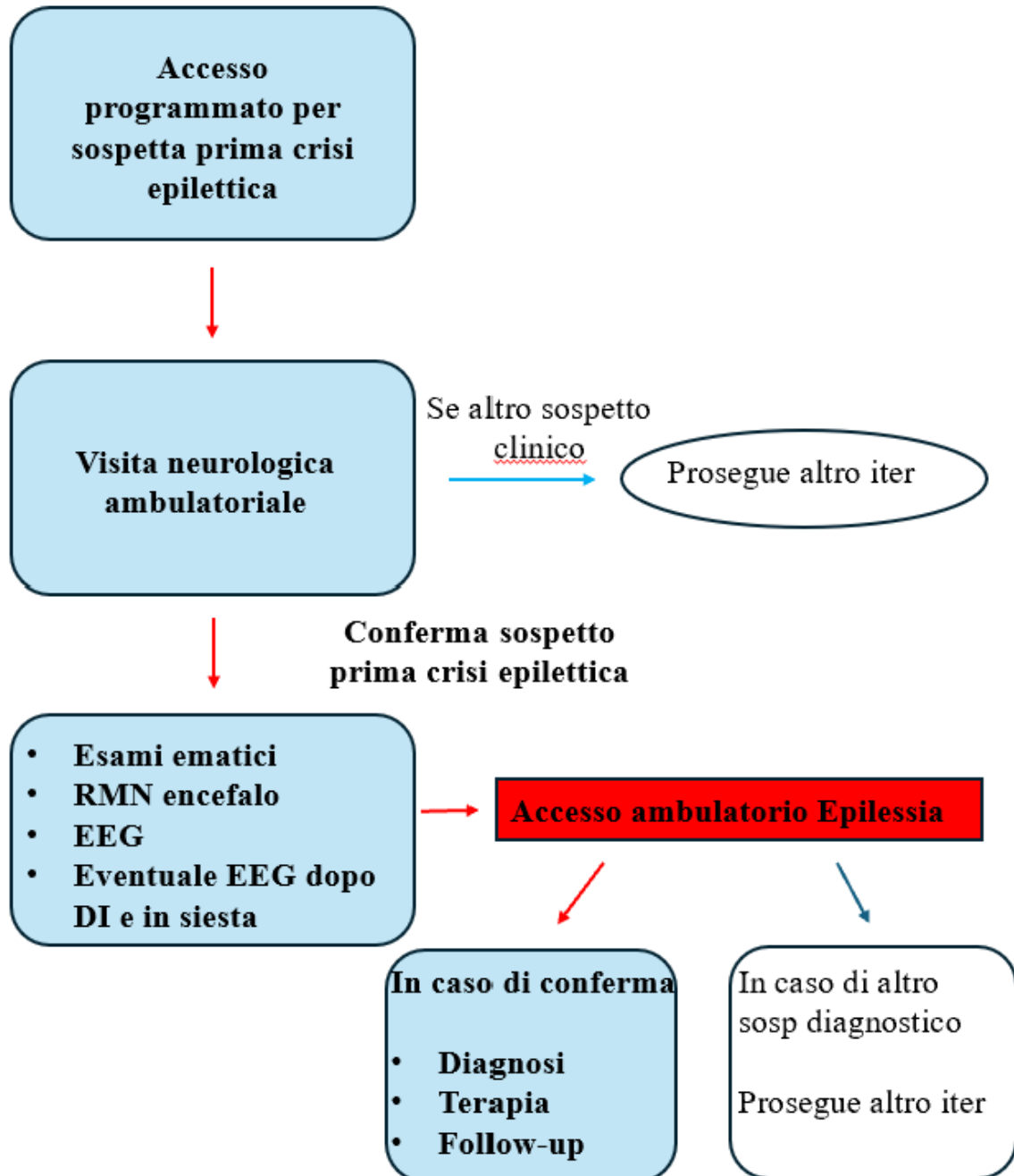
Quali che siano le specificità del singolo paziente, il neurologo dell'Ambulatorio Epilessia, nel porre e comunicare la diagnosi di prima crisi epilettica e a maggior ragione nel porre e comunicare la diagnosi di Epilessia, deve fornire al paziente *tutte le indicazioni clinico-terapeutiche e di follow-up* legate alla malattia, incluse le *limitazioni* connesse allo stato patologico. In particolare, il medico dovrà fornire *informazioni dettagliate* su: l'Epilessia in

generale e la forma specifica del paziente in particolare; le indagini strumentali e di laboratorio diagnostiche e di follow-up e la loro indicazione; i farmaci da assumere (principio attivo, posologia, effetti avversi, etc); i fattori scatenanti da evitare, ivi inclusi l'assunzione di alcool e droghe; i rischi e le modalità di pronto intervento (anche da parte di profani) in caso di crisi; nel caso di pazienti in età pediatrica, le possibili problematiche scolastiche; in caso di pazienti adulti, le problematiche lavorative e le limitazioni previste dalla normativa vigente per la guida; nel caso di paziente di sesso femminile in età fertile, le problematiche relative a contraccezione, gravidanza, parto e puerperio; le problematiche connesse alle pratiche sportive; gli aspetti socio-sanitari (esenzione ticket, invalidità, etc); le previsioni riguardo il follow-up e la prognosi in generale; in caso di farmaco-resistenza, le altre opzioni terapeutiche non farmacologiche con relative indicazioni (neurochirurgia, stimolatore vagale, etc); l'elevata probabilità di ottenere un completo controllo delle crisi, purché il paziente assuma regolarmente il trattamento e segua i suggerimenti impartiti per evitare fattori o situazioni facilitanti la comparsa delle crisi; la possibilità di morte improvvisa (SUDEP; i soggetti con Epilessia hanno un rischio 2.6 volte più alto di morte improvvisa rispetto alla popolazione generale).

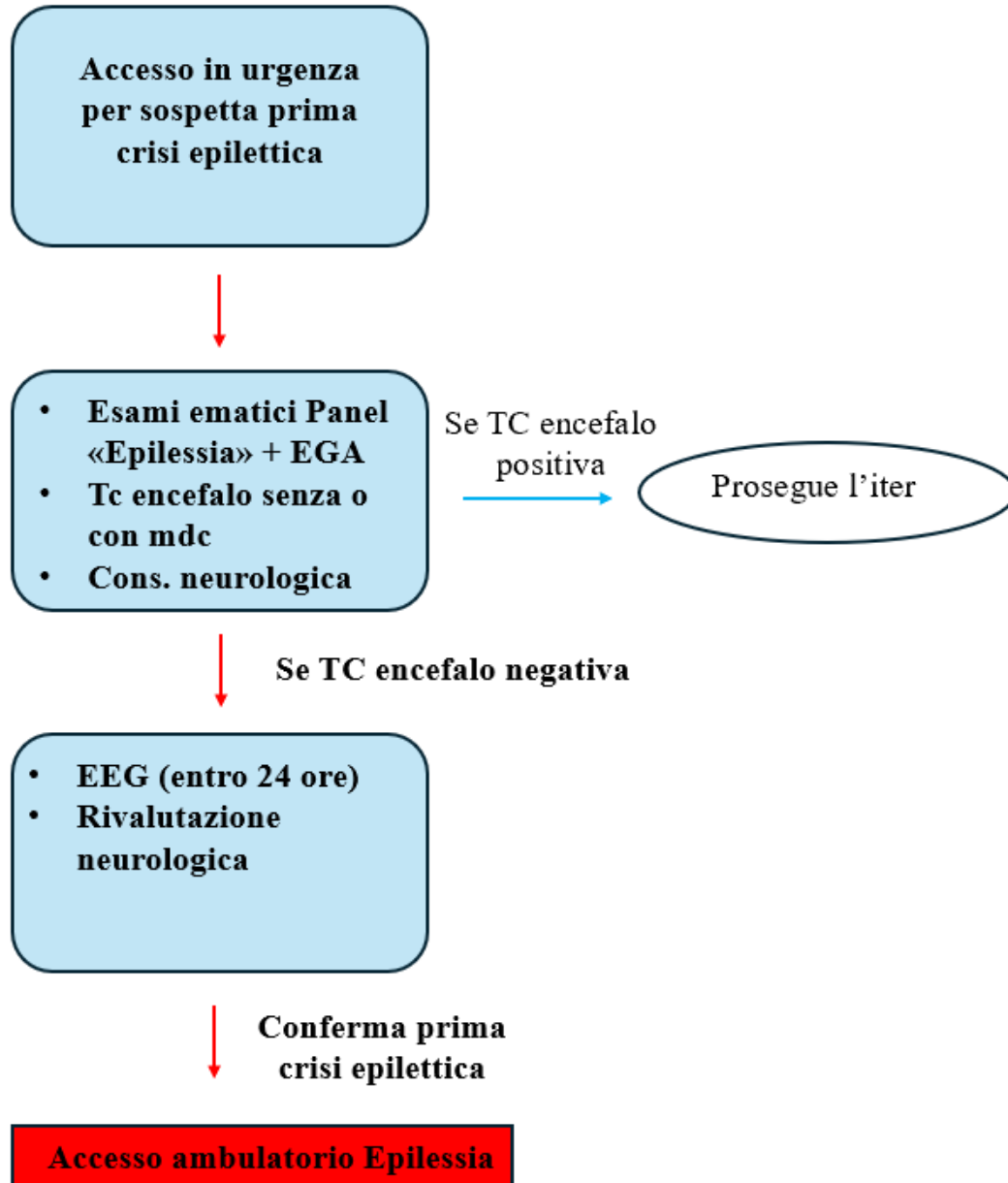
La visita epilettologica di follow-up presenterà una cadenza personalizzata per ciascun paziente sulla base dell'andamento della malattia, della comparsa di nuovi eventi clinici (inclusa, nelle pazienti in età fertile, la gravidanza, programmata o meno) e/o elettroencefalografici; segnalazione da parte del paziente di possibili eventi avversi da farmaci anticrisi e non; comparsa di nuove segnalazioni in letteratura. Dopo ogni valutazione epilettologica, il neurologo dell'Ambulatorio per la Persona con Epilessia può prescrivere esami neurofisiologici di controllo; valutazione neuropsicologica; esami neuroradiologici; esami ematochimici incluso il dosaggio plasmatico dei farmaci anticrisi; consulenze presso altro specialista per specifiche esigenze cliniche, ivi inclusa la consulenza genetica o neurochirurgica. Il medico che ha in carico il paziente, inoltre, provvede a fornire al paziente certificazione di malattia per avvio dell'iter dell'esenzione per epilessia, che il paziente otterrà facendo specifica richiesta agli Uffici del Distretto Sanitario di residenza. Infine, la diagnosi di Epilessia secondo i criteri definiti dalla ILAE comporta, da parte del neurologo, l'indicazione ad impostare una terapia farmacologica, secondo quanto riportato nelle linee guida del secondo le linea guida del "National Institute for Health and Care Excellence" (NICE), che si riportano di seguito: [Overview | Epilepsies in children, young people and adults | Guidance | NICE](#) (12).

FLOWCHARTS

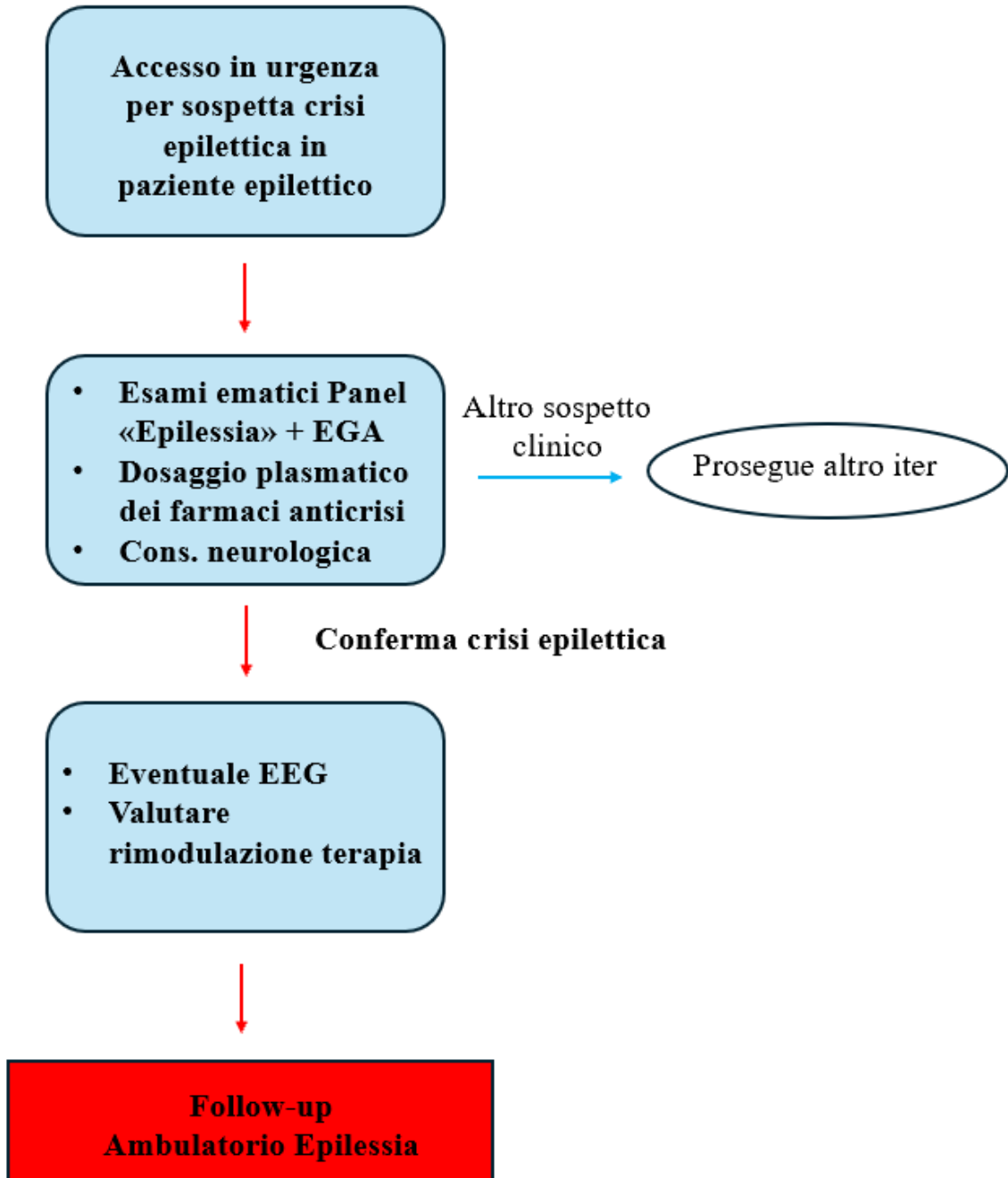
Flowchart 1. Percorso assistenziale per sospetta prima crisi epilettica con accesso programmato



Flowchart 2. Percorso assistenziale per sospetta prima crisi epilettica con accesso in urgenza



Flowchart 3. Percorso assistenziale per sospetta crisi epilettica in paziente con epilessia nota, con accesso in urgenza



GESTIONE DELLE EMERGENZE

Lo stato epilettico

Secondo l'ultima definizione proposta dalla ILAE, lo stato epilettico (SE) è “una condizione determinata dall'inefficacia dei meccanismi responsabili dell'interruzione delle crisi o dall'avvio di meccanismi che provocano crisi di abnorme durata. In relazione al tipo e alla durata delle crisi, è una condizione che può avere conseguenze a lungo termine come morte neuronale, danno neuronale ed alterazione di reti neuronali”.

Lo SE può essere diagnosticato in caso di crisi generalizzate tonico-cloniche con durata maggiore di *5 minuti*, di crisi focali senza alterazione della consapevolezza con durata maggiore di *10 minuti* e di crisi di assenza con durata maggiore di 10-15 minuti o nel caso di due o più crisi nell'arco di 30 minuti senza completo recupero neurologico tra una crisi e un'altra. Inoltre, dalle ultime raccomandazioni ILAE viene riconosciuto un tempo a partire dal quale si instaura un *danno cerebrale irreversibile* che è stato fissato a 30 minuti per lo SE tonico-clonico e 60 minuti per quello focale.

Lo stato epilettico è un'emergenza neurologica che richiede un intervento immediato volto alla stabilizzazione delle funzioni vitali e alla soppressione della crisi.

La mortalità viene stimata intorno all'8-10%, anche se per buona parte è da attribuire alla patologia che lo ha provocato; è possibile che il reale tasso di mortalità non superi il 2%. L'eziologia dello stato epilettico rimane il più importante fattore predittivo, individuando nella encefalopatia post-anossica la prognosi peggiore. Altri fattori prognostici sfavorevoli sono l'età avanzata, il tipo di crisi, la refrattarietà alla terapia farmacologica e la compromissione della consapevolezza.

Lo stato epilettico può essere classificato secondo quattro criteri: semeiologia, eziologia, caratteristiche EEG, età.

Sulla base della semeiologia critica, lo SE può essere classificato come segue:

1. Con preminenti sintomi motori (convulsivi generalizzati, mioclonici, tonici focali, ipercinetici);
2. Senza preminenti sintomi motori (non convulsivi in pazienti in coma, non convulsivi in pazienti non comatosi).

In caso di alterazioni del sensorio non giustificate, è utile effettuare anche in urgenza un elettroencefalogramma per escludere la condizione di SE non convulsivo, la cui diagnosi si basa sui criteri di Salisburgo di seguito riportati (figura 3) (18).

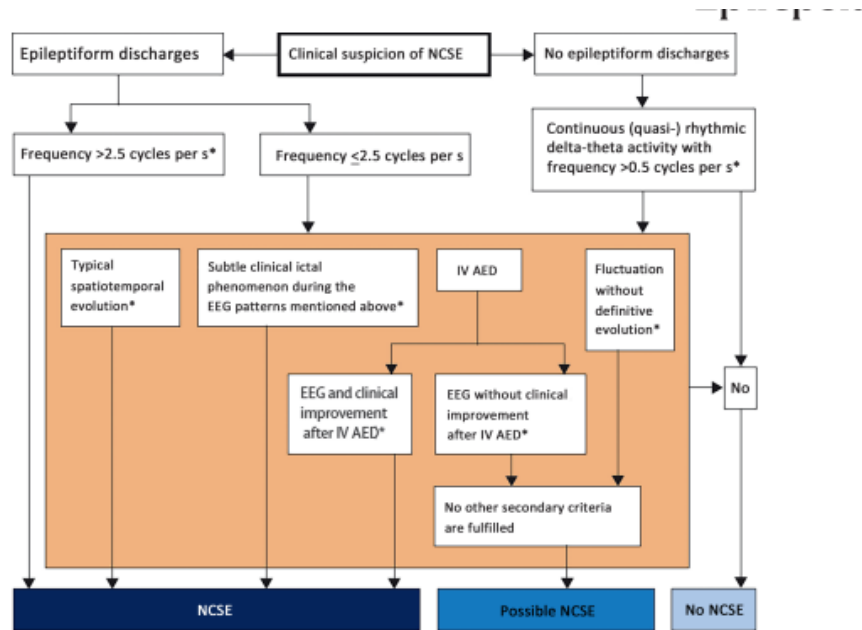


FIGURE 1 Salzburg electroencephalographic (EEG) criteria for the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus (NCSE). To qualify for a diagnosis of NCSE, the whole EEG recording should be abnormal, and EEG criteria have to be continuously present for at least 10 seconds. If criteria are not fulfilled at any stage, EEG recording will not qualify for a diagnosis of NCSE or possible NCSE. AED, antiepileptic drug; IV, intravenous. *Patients with known epileptic encephalopathy should fulfil one of the additional secondary criteria: increase in prominence or frequency of the features above when compared to baseline, and observable change in clinical state; or improvement of clinical and EEG features with IVAEDs. (With permission from The Lancet Neurology)

Figura 3. Criteri di Salisburgo

Gestione dello stato epilettico

SE iniziale (5-10 min)

Gestione preospedaliera dello SE:

In generale non ci sono indicazioni specifiche oltre a quelle abituali nella gestione della crisi epilettica (assicurare una buona condizione cardio-respiratoria ed evitare, per quanto possibile, traumatismi senza ricorrere a tentativi di contenzione del paziente). La richiesta trasporto urgente in ospedale deve sempre essere tenuta in considerazione soprattutto se si tratta del primo episodio epilettico nella vita del paziente e se il primo intervento farmacologico non ha determinato un chiaro miglioramento del quadro clinico.

Trattamento farmacologico:

Diazepam 0,2-0,5 mg/kg rettale (Livello A)

Midazolam 10 mg i.m, ev o buccale se peso maggiore di 40 Kg, 5 mg se peso fra 13-40 Kg in dose singola (Livello A)

Gestione ospedaliera dello SE iniziale:

1. valutare e normalizzare la condizione cardio-circolatoria (ECG)
2. assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare ossigeno

3. eseguire stick glicemico; se indicato somministrare e.v. glucosio (preceduto da tiamina 100 mg i.m. in pazienti con sospetto abuso cronico di alcool)
4. assicurarsi un accesso venoso
5. esecuzione di un prelievo venoso per *esami ematochimici previsti dal panel "Epilessia"* (emocromo, glicemia, azotemia, elettroliti, calcemia, magnesemia, creatininemia, ammoniemia, transaminasi, CPK, PCR, esame urine, eventuali esami tossicologici) + Emogasanalisi arteriosa
6. eventuale dosaggio farmaci anticrisi
7. monitorare e trattare le alterazioni dell'equilibrio acido/base

Trattamento farmacologico:

- Lorazepam 0,05 - 0,1 mg/kg ev, massimo 4 mg in totale, ripetibili una volta (Livello A)
- Diazepam 0,15-0,2 mg/Kg ev, massimo 10 mg in totale, ripetibili una volta (Livello A)
- Midazolam 10 mg im o ev, se peso maggiore di 40 Kg, 5 mg se peso fra 13-40 kg, in dose singola (Livello A)

SE stabilito (10-30 min): Si intende la condizione di SE che persiste anche dopo la somministrazione della prima linea di trattamento con benzodiazepine e che necessita pertanto di una seconda linea di terapia mediante l'impiego di farmaci anticrisi per via endovenosa.

Stabilire la causa dello SE attraverso indagini diagnostiche appropriate al contesto clinico (TC, RM, puntura lombare), e iniziare il trattamento eziologico appena possibile.

- iniziare il monitoraggio EEG, nel caso non sia già in corso, per confermare la diagnosi e verificare l'efficacia della terapia (indispensabile se è sospettato uno SE non convulsivo).
- monitorare e trattare le modificazioni patologiche della pressione arteriosa
- programmare un possibile trasferimento in terapia intensiva per proseguire il trattamento
- correggere eventuali disordini metabolici.

Trattamento farmacologico:

Fenitoina 15-18 mg/kg ev con velocità di infusione max di 50 mg/min, seguiti da eventuali altri 5 mg/Kg

Controindicazioni: blocco atrio-ventricolare, bradicardia, grave ipotensione

Note:

- eventuale diluizione: soluzione fisiologica
- deve essere infusa utilizzando un accesso venoso indipendente, costituito da un grosso



- vaso per ridurre il rischio di flebite
- frequenza cardiaca e pressione arteriosa devono essere monitorate durante l'infusione
- la formulazione endovenosa contiene glicole propilenico
- da evitare la diluizione in soluzione glucosata (precipitazione del soluto)

Acido valproico 20-40 mg/Kg, dose massima 3000 mg ev con velocità di infusione massima: 6 mg/kg/min (usualmente in 10-20 min)

Controindicazioni: disfunzione epatica, malattie mitocondriali, porfiria epatica

Note:

- Eventuale diluizione: soluzione fisiologica o glucosata
- rischio di tossicità epatica e pancreatica
- può causare trombocitopenia e disfunzione dell'aggregazione piastrinica (cautela insanguinamenti intracranici)

Levetiracetam 40-60 mg/kg ev, dose massima 4500 mg con velocità infusione massima: 500 mg/min (usualmente in 10-20 min)

Controindicazioni: insufficienza renale severa.

Note:

- Eventuale diluizione: soluzione fisiologica o glucosata
- Non ha effetti collaterali cardiocircolatori e ha scarsa probabilità di determinare decadimento del livello di coscienza e vigilanza.
- Non ha interazioni farmacocinetiche
- La dose va commisurata al grado di insufficienza renale
- Viene dializzato: ogni 4 ore di dialisi somministrare dose supplementare di 250-500 mg

Lacosamide 200-400 mg ev in singola dose, dose massima 600 mg con velocità infusione massima: 50 mg/min

Controindicazioni: blocco atrio-ventricolare di II-III grado

Note:

- Eventuale diluizione: soluzione fisiologica o glucosata
- soprattutto per dosi superiori a 400 mg, monitorare la condizione cardiaca in caso di contemporanea somministrazione di farmaci che allungano l'intervallo PR
- Non ha interazioni farmacocinetiche

Fenobarbital 10-15 mg/kg ev, dose massima 20 mg/Kg con velocità infusione massima: 50 mg/min

Controindicazioni: porfiria, insufficienza epatica, cardiopatie gravi, severa depressione respiratoria



Note:

- Eventuale diluizione: soluzione fisiologica
- Richiede un monitoraggio cardio-respiratorio.
- La formulazione endovenosa contiene glicole propilenico

SE refrattario (30-60 min, nonostante il trattamento di stadio I e II): si intende la condizione di SE non responsivo al trattamento con benzodiazepine e con almeno un farmaco antiepilettico giudicato idoneo per il trattamento dello stato definito.

Lo SE Refrattario si distingue in Convulsivo e Non Convulsivo.

Se *SE refrattario convulsivo*

Intubazione oro-tracheale, ricovero in terapia intensiva, EEG seriati, trattamento con uno dei seguenti farmaci anestetici:

Midazolam:

bolo di 0.2 mg/kg alla velocità massima di 4 mg/min (può essere ripetuto), quindi infusione continua di 0.1-2 mg/kg/h.

- ha una azione rapida e un buon profilo di sicurezza.
- può esser soggetto a tachifilassi, con rischio di ricorrenza delle crisi
- è l'anestetico di cui si hanno maggiori report in letteratura. Studi retrospettivi evidenzerebbero un minore rischio di effetti collaterali o tossici rispetto al thiopentone. Dosaggi elevati (0.4 mg/Kg/h) hanno la stessa sicurezza di dosaggi inferiori (0.2 mg/kg/h) con un minore rischio di ricorrenza di crisi e quindi mortalità inferiore
- rischio di accumulo in pazienti obesi, anziani e con insufficienza renale
- con monitoraggio EEG può essere titolato fino alla scomparsa delle crisi; con midazolam in monoterapia difficilmente può essere ottenuto un tracciato a tipo “suppression bursts”, mentre questo risultato è più facilmente ottenibile in associazione con il propofol.

Propofol:

bolo di 1-2 mg/kg (può essere ripetuto), quindi infusione continua di 2-12 mg/kg/h (riservare cautela sopra i 5 mg/kg/h)

- agonista recettori GABA A e parziale antagonista recettori NMDA
- è un anestetico a breve durata d'azione e ha una farmacocinetica eccellente con rapida azione ed emivita molto breve
- può provocare depressione cardio-respiratoria, movimenti involontari e c'è il rischio di “propofol-infusion-syndrome” (PRIS), specie dopo uso prolungato (PRIS: collasso cardio-circolatorio, acidosi lattica, ipertrigliceridemia e rabdomiolisi); vasocostrittori, corticosteroidi



e inotropi possono aumentare il rischio di PRIS; gli inibitori dell'anidrasi carbonica aumentano il rischio di acidosi severa

- in caso di infusione prolungata (più di 24-48 ore) il controllo quotidiano di pH, CPK e lattati può permettere una diagnosi precoce di PRIS
- l'associazione di propofol e midazolam in infusione continua può ridurre la dose necessaria e quindi diminuire il rischio di effetti collaterali a parità di efficacia.

Thiopentone:

bolo 1-3 mg/kg (può essere ripetuto), seguito da infusione continua di 3-5 mg/kg/h

- agonista GABA A
- ha una potente azione antiepilettica, riduce la pressione intracranica, abbassa la temperatura corporea
- determina una severa depressione respiratoria e cardio-circolatoria, è soggetto ad accumulo, allungando i tempi di recupero e di intubazione dopo lo svezzamento
- comporta rischio di ileo paralitico, immunosoppressione, edema linguale, ipernatremia
- induce il sistema del CYP P450
- il suo uso, data la tendenza all'accumulo, può essere associato ad un prolungamento della necessità di ventilazione meccanica
- La formulazione e.v. contiene glicole propilenico
- l'infusione è solitamente titolata fino ad ottenere un pattern EEG a tipo burst- suppression, ma alcuni autori suggeriscono l'ottenimento di un tracciato EEG con inattività elettrocerebrale

Ketamina:

bolo 0.5-4 mg/Kg, quindi infusione di 0.3-5 mg/kg/h

- è un antagonista dei recettori NMDA
- non produce depressione cardio-respiratoria, anzi ha una azione simpatico-mimetica; può indurre tachicardia e altre aritmie inclusa l'asistolia (36); inoltre può determinare ipertensione arteriosa ed aumento della pressione intracranica
- l'esperienza del suo utilizzo è cresciuta considerevolmente negli ultimi 5 anni, con almeno 200 casi di adulti trattati in casistiche retrospettive. In pazienti con emodinamica compromessa (in particolare ipotensione arteriosa) l'uso di ketamina può consentire di sospendere il trattamento con vasopressori (fino all'80% dei casi in una serie retrospettiva). Inoltre, in uno studio pediatrico, è stato suggerito che la sedazione con sola ketamina può evitare il ricorso all'intubazione endotracheale.
- raramente usata in monoterapia, usualmente è associata all'infusione continua di un altro anestetico



Se *SE refrattario non convulsivo*: considerazioni terapeutiche suddescritte riguardo lo SE Refrattario Tónico-Clonico si applicano anche allo SE Non Convulsivo. Tuttavia, poiché la terapia di terza linea con anestetici in infusione continua si associa ad importanti effetti collaterali e possibili complicanze, un trattamento così aggressivo va riservato alle situazioni in cui il medico considera il perdurare dello SE più rischioso per il paziente del trattamento stesso. In caso contrario, un'opzione percorribile è quella di utilizzare sequenzialmente diversi anticrisi di seconda linea. La scelta del livello di aggressività di trattamento deve essere individualmente adottata, considerando anche il fatto che le evidenze scientifiche riguardanti tempi ed entità del danno neuronale secondario alle crisi sono limitate e riguardano principalmente lo stato epilettico convulsivo.

SE super-refrattario (nonostante il trattamento con anestetici per >24 ore): si intende la condizione di SE che continua nonostante adeguata terapia anestetica di terza linea per almeno 24 ore o che ricorre dopo sospensione della stessa.

Lidocaina:

- anestetico locale che agisce sui canali del sodio, usato prevalentemente in passato (82 casi in letteratura, di cui 79 prima del 1993)
- non determina depressione respiratoria (riportati solo due casi di ipotensione e due di arresto cardiorespiratorio)

Anestetici inalatori:

- isoflurano e desflurano sono anestetici inalatori che agiscono da GABA agonisti
- 46 casi riportati in letteratura, di cui 28 adulti: è riportato un elevato grado di controllo delle crisi (92.9% negli adulti, forse però va considerato un bias di pubblicazione)
- presentano una elevata incidenza di effetti collaterali tra cui ipotensione, atelettasia polmonare, infezioni, ileo paralitico, trombosi venosa profonda
- sono stati riportati un possibile effetto neurotossico e anomalie di segnale ippocampali (iperintensità T2/FLAIR) alla RMN dopo l'uso di isoflurano; nell'attesa di una conferma, visti i numerosi effetti collaterali, riteniamo che gli anestetici inalatori vadano riservati solo ai casi di SESR molto severo.

Topiramato:

- antiepilettico con diversi meccanismi d'azione, incluso il blocco dei recettori AMPA
- Viene somministrato per via enterale con una dose di carico di 300-800 mg, seguito da una dose giornaliera di 400-1000 mg, in 2-3 somministrazioni
- i dati di letteratura sono aneddotici (case reports e poco numerose case series) con una percentuale di successo del 68.6%
- è ben tollerato e ha una clearance prevalentemente renale, può causare acidosi metabolica, nefrolitiasi



Altri farmaci antiepilettici:

- Il perampanel, il cui meccanismo d'azione comporta l'inibizione dei recettori AMPA, parrebbe vantaggioso vista la up-regulation glutammatergica in corso di RSE; le percentuali di successo riportate sono comunque modeste, forse a causa del basso dosaggio utilizzato (4-6 mg)
- Il pregabalin è stato usato alla dose di 150-600 mg/die con successo in circa la metà dei pazienti
- Il clobazam è stato riportato efficace in isolati case reports

Tra gli altri farmaci antiepilettici utilizzati con vari risultati ricordiamo anche: l'oxcarbazepina, la carbamazepina per via rettale, la rufinamide, lo stiripentolo, la paraldeide, il clometiazolo, l'etomidato.

• Magnesio:

pochi i casi riportati al di fuori del contesto dell'eclampsia. Zeiler et al. riportano una percentuale di successo del 50% su 28 pazienti descritti in letteratura. Vista l'assenza di controindicazioni, tale trattamento può essere tentato nei casi resistenti. Corticosteroidi e terapia immunomodulante (metilprednisolone ev, eventualmente da prednisone per os, plasmaferesi, immunoglobuline, ciclofosfamide e rituximab in casi selezionati) (figura 4) (19).

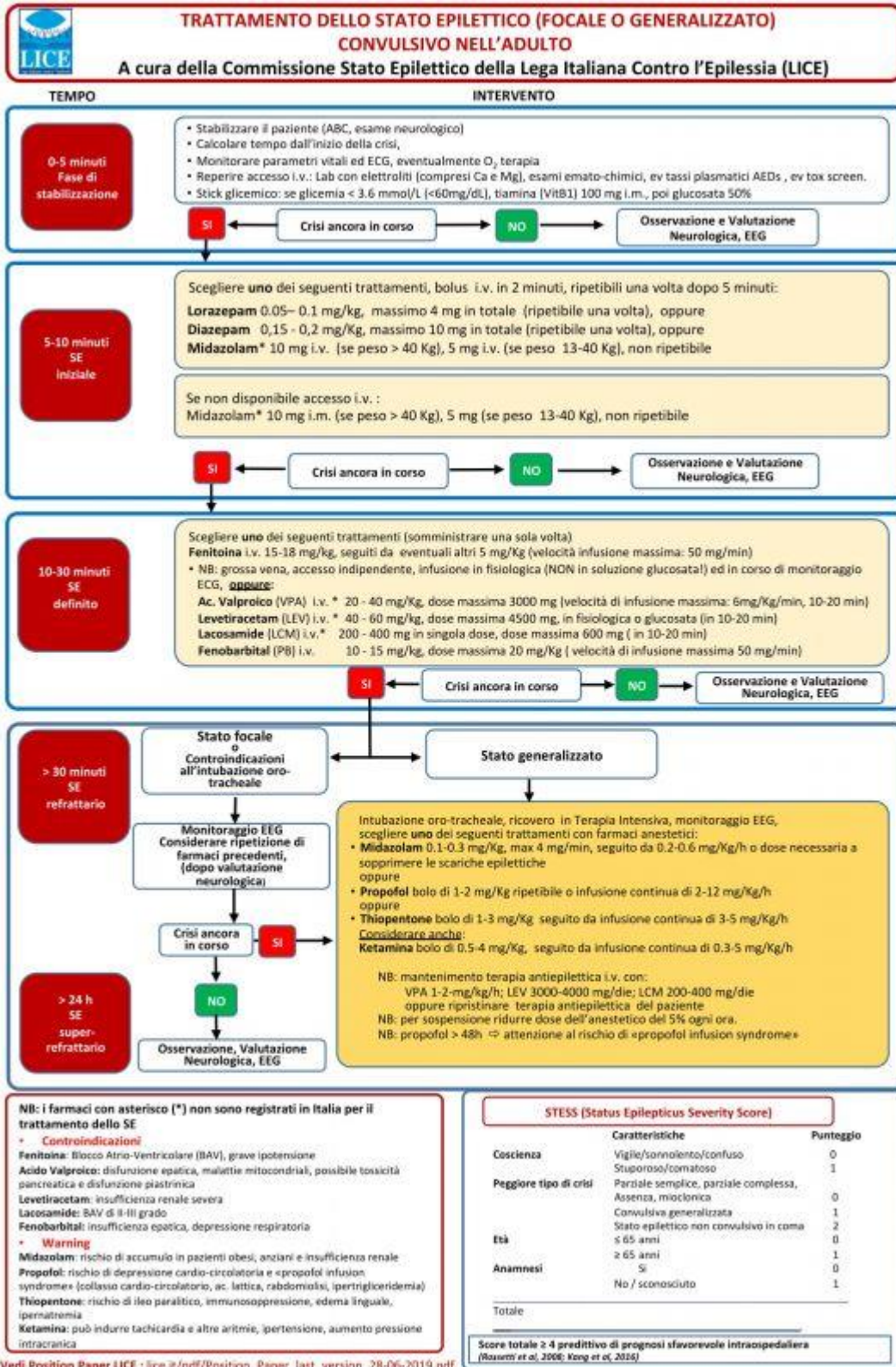


Figura 4. La terapia dello stato epilettico



INDICATORI

Il PDTA di patologia consente, come già precedentemente specificato, di valutare l'attuazione di processi di cura specifici e validarli in relazione ad indicatori di appropriatezza, *outcome* e costi.

Al momento sono stati identificati i seguenti indicatori.

Indicatori di processo

Diagnosi

- Monitoraggio longitudinale del numero di pazienti ricoverati a seguito di un primo accesso al PS per stato epilettico
- Numero di pazienti che effettuano una visita neurologica entro trenta giorni da un primo accesso al PS per crisi epilettica che non esita in ricovero ospedaliero

Follow-up diagnostico terapeutico

- Numero di visite neurologiche per paziente con epilessia ogni anno

Indicatori di esito

- Numero di accessi al PS per epilessia o cause correlate (traumi)
- Numero di ricoveri dopo accesso al PS per epilessia o cause correlate



BIBLIOGRAFIA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. aprile 2014;55(4):475–82.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. aprile 2017;58(4):522–30.
3. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. aprile 2010;51(4):671–5.
4. Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102–8.
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. giugno 2010;51(6):1069–77.
6. Consales A, Casciato S, Asioli S, Barba C, Caulo M, Colicchio G, et al. The surgical treatment of epilepsy. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. giugno 2021;42(6):2249–60.
7. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984 - PubMed [Internet]. [citato 21 marzo 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7607110/>
8. Giussani G, Cricelli C, Mazzoleni F, Cricelli I, Pasqua A, Pecchioli S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3–4):228–32.
9. Reggio A, Failla G, Patti F, Nicoletti A, Grigoletto F, Meneghini F, et al. Prevalence of epilepsy. A door-to-door survey in the Sicilian community of Riposto. *Ital J Neurol Sci*. aprile 1996;17(2):147–51.
10. Turnbull TL, Vanden Hoek TL, Howes DS, Eisner RF. Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-onset seizure. *Ann Emerg Med*. aprile 1990;19(4):373–7.
11. Goksu E, Oktay C, Kilicaslan I, Kartal M. Seizure or syncope: the diagnostic value of serum creatine kinase and myoglobin levels. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med*. aprile 2009;16(2):84–6.
12. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet Lond Engl*. 26 settembre 1998;352(9133):1007–11.



13. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*. 12 settembre 2000;55(5):616–23.
14. Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin EEG Electroencephalogr*. luglio 2003;34(3):140–4.
15. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. luglio 1991;41(7):965–72.
16. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology*. agosto 1990;40(8):1163–70.
17. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054–68.
18. Leitinger M, Trinkka E, Zimmermann G, Beniczky S. Salzburg criteria for nonconvulsive status epilepticus: Details matter. *Epilepsia*. novembre 2019;60(11):2334–6.
19. L'Epilessia O. LA TERAPIA DELLO STATO EPILETTICO. POSITION PAPER DELLA LEGA ITALIANA.