I DOCUMENTI DI

# HEALTH INDUSTRY

## REGIONE LOMBARDIA

Direzione Generale Welfare

# Approvazione del documento "Percorso Diagnostico Terapeutico per la valutazione dei pazienti, in età pediatrica e adulti, affetti da epilessie focali farmacoresistenti da eleggere a terapia chirurgica"

RegioneLombardia

# DECRETO N. 1865 Del 15/03/2016

Identificativo Atto n. 147

DIREZIONE GENERALE WELFARE

Oggetto

APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO "PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO PER LA VALUTAZIONE DEI PAZIENTI, IN ETÀ PEDIATRICA E ADULTI, AFFETTI DA EPILESSIE FOCALI FARMACORESISTENTI DA ELEGGERE A TERAPIA CHIRURGICA".

L'atto si compone di _____ pagine

di cui _____ pagine di allegati

parte integrante

RegioneLombardia

## IL DIRIGENTE DELL'U.O. PROGRAMMAZIONE POLO OSPEDALIERO

**VISTI:**

- il D.P.C.M. del 29 novembre 2001: "*Definizione dei livelli essenziali di assistenza*" pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 33 dell'8.2.2002, con particolare riferimento all'allegato 2C nel quale sono elencati 43 DRG ad alto rischio di inappropriatezza in regime di degenza ordinaria ed in particolare il DRG 025 "*convulsioni e cefalee";*
- il D.M. n. 329/1999 "Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a), del D.Lgs. 29 aprile 1998, n. 124";

**RICHIAMATI:**

- il DDG Salute n. 19848 del 23.10.2002 "*Costituzione del gruppo di lavoro sul network dei centri regionali per la diagnosi e la cura dell'epilessia";*
- il DDG Salute n. 3765 del 9.3.2004 "*Gruppo di Lavoro sul network dei centri regionali per la diagnosi e la cura dell'epilessia*", così come integrato dal DDG Salute n. 7537 del 6.5.2004;
- il DDG Salute n. 2028 del 17.2.2004 "Approvazione delle prime "Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche in epilettologia";

**PRESO ATTO:**

- dell'istituzione del Dipartimento Tecnico Scientifico Interaziendale Milanese di Diagnostica Epilettologica pre-chirurgica (DDEP) tra la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, l'A.O. San Paolo, l'A.O. Ospedale Niguarda Cà Granda, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, come si evince dalle relative delibere aziendali;
- che detto Dipartimento Tecnico Scientifico Interaziendale Milanese di Diagnostica Epilettologica pre-chirurgica (DDEP) ha un ruolo di indirizzo culturale e governo tecnico nell'ambito del percorso diagnostico pre-chirurgico per i pazienti epilettici, farmaco resistenti, candidabili al trattamento chirurgico elettivo, afferenti al suddetto dipartimento;

**RICHIAMATO** in particolare il DDG Salute n. 5268 del 24.6.2015 "*Costituzione di un Gruppo di Lavoro per ottimizzare il percorso di individuazione/preparazione dei pazienti affetti da epilessie focali farmacoresistenti da eleggere a terapia chirurgica e per ridurre i relativi tempi di attesa";*

**VISTO** il documento "Percorso diagnostico terapeutico per la valutazione dei pazienti, in età pediatrica e adulti, affetti da epilessie focali farmacoresistenti da eleggere a terapia chirurgica", Allegato 1, parte integrante del presente atto, predisposto dai componenti del Gruppo di lavoro innanzi citato;

**ATTESO** che detto documento ha la finalità di ottimizzare il percorso di individuazione/preparazione dei pazienti affetti da epilessie focali farmaco resistenti da

eleggere a terapia chirurgica, con l'obiettivo di ridurre i relativi tempi di attesa, anche sulla base dell'esperienza maturata dal citato DDEP;

**RITENUTO** pertanto di approvare il documento "Percorso diagnostico terapeutico per la valutazione dei pazienti, in età pediatrica e adulti, affetti da epilessie focali farmacoresistenti da eleggere a terapia chirurgica", Allegato 1, parte integrante del presente atto, predisposto dai componenti del Gruppo di lavoro istituito con DDG Salute n. 5268 del 24.6.2015;

**VISTE:**

- la l.r. 20/2008, nonché i provvedimenti organizzativi della X legislatura ed in particolare la DGR n. 3 del 20.3.2013 "Costituzione delle Direzioni Centrali e Generali, incarichi e altre disposizioni organizzative - I provvedimento organizzativo - X legislatura";
- la L.R. n. 33/2009, come modificata dalla L.R. 23/2015;

**RITENUTO** di disporre la pubblicazione del presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia (B.U.R.L.) e sul sito web della Direzione Generale Welfare;

**DECRETA**

**1)** Di approvare il documento "*Percorso diagnostico terapeutico per la valutazione dei pazienti, in età pediatrica e adulti, affetti da epilessie focali farmacoresistenti da eleggere a terapia chirurgica*", Allegato 1, parte integrante del presente atto, predisposto dai componenti del Gruppo di lavoro istituito con DDG Salute n. 5268 del 24.6.2015.

**2)** Di disporre la pubblicazione del presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia (B.U.R.L.) e sul sito web della Direzione Generale Welfare.

IL DIRIGENTE

U.O. Programmazione Polo Ospedaliero

Atto firmato digitalmente ai sensi delle vigenti disposizioni di legge

***"Percorso diagnostico terapeutico per la valutazione dei pazienti, in età pediatrica e adulti, affetti da epilessie focali farmacoresistenti da eleggere a terapia chirurgica"***

# Identificazione paziente pediatrico con epilessia focale candidato alla chirurgia

## Paziente tipo I (frequente)

Paziente con crisi frequenti, in politerapia

## Paziente tipo II (meno frequente)

Epilessia focale di nuova o recente diagnosi

Nessuna terapia, monoterapia.

**Dati necessari**

**Anamnesi** farmacologica accurata per farmaci assunti (AED), interazioni e effetti collaterali (EC).

**Anamnesi** personale e familiare accurata (quest'ultima dove possibile)

**Descrizione** clinica accurata delle crisi, oggettiva e soggettiva

**EON**, lateralizzazione e profilo psichico

**SPM** comprensivo di tappe di sviluppo

**VIDEOEEG** intercritico di almeno 2h, registrato in poligrafia con ECG, PNG, deltoidi, estensore e flessore arti superiori ed eventualmente cucullare e mentoniero se inferiore ai 24 mesi

**VIDEOEEG** critico con almeno due crisi stereotipe registrate e postcritico (poligrafia come sopra)

**RMN** encefalo (in sedazione secondo età e collaborazione) secondo i criteri LICE gruppo di studio per la chirurgia

**Valutazioni cognitive** stadiate per età

ECG, Ecocardio, Rx torace

**Cariotipo** (se fenotipo dismorfico CGH Array almeno)

**Screening metabolico** di primo livello

**Routine** completa (comprensiva di screening coagulazione, profilo tiroideo ed eventuale primo step immunologico)

**LEGENDA**

AED: antiepileptic drugs

EC: effetti collaterali

EON: esame obiettivo neurologico

SPM: sviluppo psicomotorio

Video-EEG: Video elettro-encefalo-grafia

ECG: elettrocardiogramma

PNG: pneumogramma

RMN: Risonanza Magnetica Nucleare

Rx: radiografia

# Identificazione paziente adulto con epilessia focale candidato alla chirurgia

## Paziente tipo I (frequente)

Lunga storia di crisi farmacoresistenti, a frequenza plurisettimanale o plurimensile, in politerapia antiepilettica

## Paziente tipo II (meno frequente)

Recente esordio di crisi focali, in monoterapia, con crisi controllate o rare, o ancora in assenza di terapia antiepilettica.

**Dati Necessari**

**Anamnesi** personale e familiare accurata (se possibile)

**Anamnesi** terapeutica accurata per molecole, interazioni e effetti avversi

**Descrizione** clinica accurata delle crisi sia oggettiva che soggettiva

**EON**, anamnesi, SPM, lateralizzazione

**VIDEOEEG** intercritico in veglia e in sonno, registrato in poligrafia con almeno ECG , deltoide destro e sinistro

**VIDEOEEG** critico con almeno una crisi (laddove le correlazioni anatomo- elettrocliniche siano congrue) o due crisi stereotipe registrate + postcritico (poligrafia come sopra)

**RMN** encefalo secondo i criteri LICE gruppo di studio per la chirurgia

**Valutazione cognitiva**

**Valutazione psichiatrica**

**ECG**

**Esami ematochimici** (emocromo, coagulazione, elettroliti, funzionalità epatica e renale, funzionalità tiroidea)

**Indagini genetiche** (cariotipo, array-CGH, o altro se dismorfismi o altri aspetti clinici sospetti)

# Chirurgia Epilessia

(vedi PDT Commissione Chirurgia Epilessia LICE, 2010)

***Maria Paola Canevini, Valentina Chiesa, Marco de Curtis, Lucio Giordano, Monica Lodi, Laura Tassi***

## Introduzione

La terapia chirurgia dell'Epilessia è definita come "un intervento chirurgico con obiettivo primario la terapia delle epilessie focali".
La chirurgia delle epilessie focali è indicata quando il paziente presenta:

- crisi resistenti al trattamento medico (farmaco-resistenza)
- crisi controllabili solo con effetti collaterali indesiderati
- crisi non resistenti alla terapia farmacologica in alcuni tipi di epilessie lesionali (tumori e malformazioni corticali, sclerosi ippocampale).

L'impatto delle crisi sul paziente è da valutare in ogni singolo caso in relazione a molteplici fattori tra i quali l'età, il sesso, la presenza e la natura di una eventuale lesione anatomica e la frequenza ed il tipo delle crisi.
Lo scopo della chirurgia dell'epilessia è ottenere la guarigione dalle crisi, minimizzare gli effetti collaterali ed evitare gli effetti a lungo termine delle crisi e della terapia sulla condizione sociale, familiare, lavorativa e cognitiva dei pazienti (specie nell'età dello sviluppo). In ultima analisi il fine dell'intervento è quello di modificare/migliorare la qualità della vita.

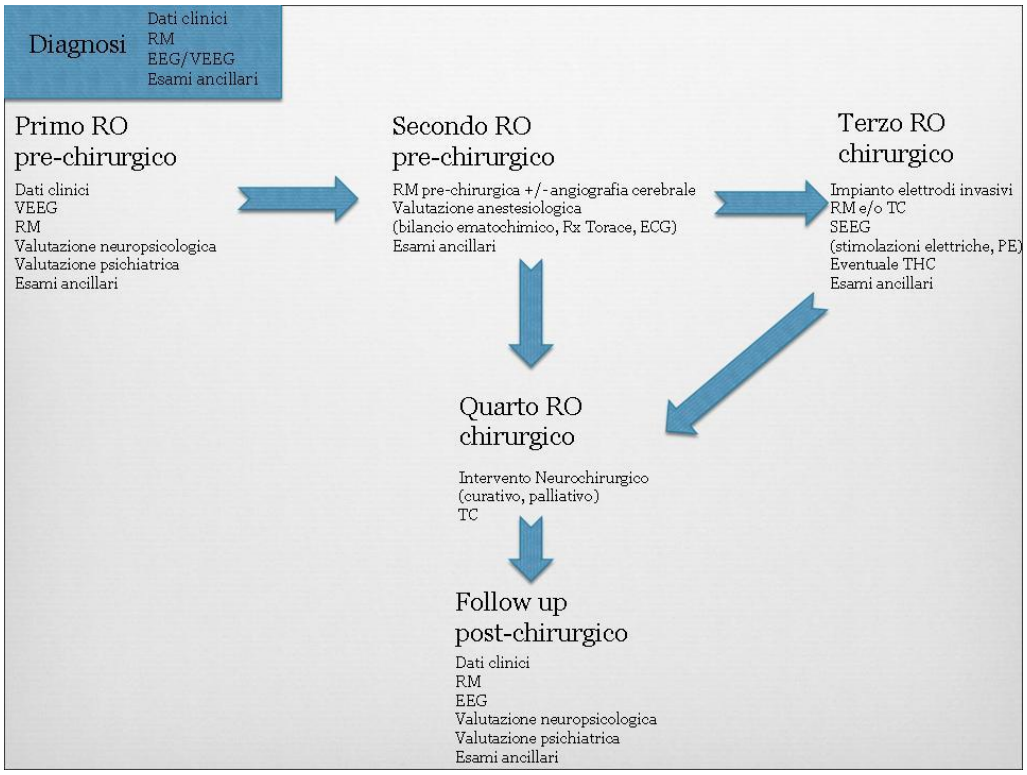
Essendo il fine della chirurgia la cura dell'Epilessia, è imprescindibile una valutazione il più possibile completa e accurata della Zona Epilettogena (la regione di corteccia cerebrale da cui originano e da cui diffondono le scariche critiche) da rimuovere durante l'intervento chirurgico. Gli elementi primari per la localizzazione della zona epilettogena sono l'anamnesi e la valutazione clinica del paziente, che rappresentano la base per impostare lo studio di neuroimmagini e neurofisiologico(con o senza indagini invasive). La correlazione dei dati anatomo-elettro-clinici definisce l'indicazione e la strategia per l'intervento chirurgico.
Se da un'approfondita valutazione pre-chirurgica non risultasse una chiara indicazione alla chirurgia "curativa", potranno essere presi in considerazione i differenti tipi di interventi "palliativi".

Nell'identificazione dei candidati alla chirurgia dell'epilessia non esiste una definizione universalmente accettata di farmacoresistenza. La definizione più utilizzata di farmacoresistenza è "la persistenza delle crisi nonostante l'uso di uno o più farmaci primari alle massime dosi tollerabili". Nella pratica clinica dopo l'utilizzo di tre farmaci a dosi corrette, almeno il 40% dei casi può essere giudicato farmacoresistente (Kwan and Brodie 2000, Brodie 2012). In genere per acquisire tale definizione non sono necessari che pochi mesi, raramente più di due anni. Occorre inoltre considerare che la farmacoresistenza può

manifestarsi all'inizio della malattia, può comparire dopo anni di controllo delle crisi, oppure assumere un andamento intermittente (Schmidt and Losher 2005).
Uno degli obiettivi fondamentali della chirurgia nel bambino è di ridurre l'impatto dell'epilessia sulle funzioni cognitive e comportamentali. Per questo motivo, è necessaria una precoce e ripetuta valutazione del grado di disabilità prodotto dalle crisi sulle funzioni cognitive e sul comportamento. Un intervento precoce è cruciale nelle encefalopatie epilettiche, per limitare il rischio di arresto o regressione delle funzioni cognitive che è maggiore nei primi anni di vita (Holthausen 2013, Cross 2006).
La chirurgia precoce in età infantile è accompagnata da una minore morbilità anche in caso di resezioni estese (spesso necessarie nel bambino) poiché la plasticità neuronale e le capacità di riorganizzazione funzionale sono tanto maggiori quanto minore è l'età alla quale si realizza l'intervento.

In linea generale, nei casi in cui un paziente con epilessia focale manifesti crisi stereotipate o lateralizzate e/o con evidenza di focalità e/o con RM positiva per lesioni focali, bisognerebbe sempre considerare la possibilità di una risoluzione chirurgica dell'epilessia.
L'epilettologo dovrà valutare l'età del paziente, la presenza e se possibile la natura di un'eventuale lesione anatomica, la sede della ipotetica Zona Epilettogena, per poter proporre una terapia chirurgica in tempi brevi. Lo studio delle correlazioni anatomo-elettro-cliniche, che sono assolutamente individualizzate per ogni singolo paziente, consentirà una prima definizione della sede e dell'estensione della Zona Epilettogena e di conseguenza una prima valutazione pre-chirurgica.
In sintesi il candidato "ideale" ha un'epilessia focale di recente insorgenza, una RM positiva per lesioni cerebrali ed una Zona Epilettogena ben delimitata in una regione corticale al di fuori di aree altamente funzionali, la cui rimozione potrebbe determinare un deficit selettivo.

Una volta definita la diagnosi, il paziente deve essere valutato da un'equipe di specialisti che insieme a lui deciderà l'iter pre-chirurgico necessario e che può essere così riassunto:




# Primo RO (RO1)

## VEEG (video-EEG) pre-chirurgica

La registrazione Video-EEG consente di valutare le correlazioni elettro-cliniche delle crisi, grazie all'osservazione della semeiologia critica e delle modificazioni elettroencefalografiche (EEG) concomitanti registrate dallo scalpo. Tale indagine diagnostica permette di ottenere molteplici e preziose informazioni sul singolo paziente, per cui è oggi ampiamente diffusa, in ambito epilettologico per l'indagine pre-chirurgica. (Cascino 2002, Cross 2006, Gupta2006).

Il monitoraggio deve avvenire in regime di ricovero ospedaliero per una durata di almeno 12h/die. La durata media delle registrazioni è di 4-6 giorni.

Registrazioni video-EEG ripetute nel tempo sono talvolta necessarie per apprezzare la variazione nella semeiologia elettro-clinica delle crisi che può modificarsi con l'età, specialmente nei primi anni di vita.

La registrazione video-EEG permette di ottenere preziose informazioni sull'attività elettrica cerebrale che possiamo suddividere schematicamente in attività intercritica (osservabile tra una crisi e l'altra) ed attività critica che si registra durante la crisi epilettica.

Il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo (montaggio EEG) utilizza il Sistema Internazionale 10-20, con montaggi "ridotti" per pazienti pediatrici solo nei primi mesi di vita (al massimo fino a sei mesi).

Generalmente viene attuata una graduale riduzione della terapia antiepilettica per facilitare l'insorgenza delle crisi, evitando se possibile una drastica

riduzione onde evitare l'insorgenza di crisi diverse da quelle abituali per il paziente.
Idealmente, durante gli episodi critici il paziente deve essere esaminato ed interrogato da personale specializzato medico o tecnico, per valutare le funzioni alterate durante la crisi epilettica.
La refertazione di una registrazione Video-EEG è lunga e complessa, soprattutto quando la sua conclusione deve indicare la possibilità di un iter pre-chirurgico o la definizione della Zona Epilettogena e l'indicazione delle regioni corticali che dovranno essere interessate dall'atto chirurgico. Se il paziente dovrà invece essere escluso dalla chirurgia per ragioni funzionali (od altro) bisognerà riportarne le motivazioni.

**Risonanza Magnetica (RM)**
Nell'ambito dello studio pre-chirurgico la Risonanza Magnetica riveste un'importanza capitale. Per ottimizzare questo strumento diagnostico, la valutazione dell'esame RM non può essere disgiunto dalla formulazione di un'ipotesi sulla presunta Zona Epilettogena, realizzata in stretta collaborazione tra epilettologo e neuroradiologo, sulla base dei dati elettro-clinici a disposizione. Idealmente ogni esame RM deve essere mirato per ogni singolo paziente in modo da essere più possibile informativo.
Una volta definita la presenza di un'eventuale lesione anatomica, si dovrà cercare di stabilirne, per quanto possibile, la natura, le dimensioni, i rapporti con aree funzionali.
Nel caso vengano effettuati più esami RM, la prima RM sarà diagnostica mentre le successive dovranno essere finalizzate a fornire ulteriori informazioni sulla localizzazione di aree corticali altamente funzionali (RM funzionale, DTI, sequenze in 3D), sull'anatomia e sulla posizione delle eventuali lesioni anatomiche (Focke 2009, Huppertz 2011, Mellerio 2014).
I protocolli RM per la valutazione pre-chirurgica sono di lunga durata (anche oltre 1 ora) e devono essere impostati in modo specifico a seconda della diagnosi sindromica.
Nei bambini piccoli e negli adulti non collaboranti si dovrà eseguire l'esame in sedazione.

**Valutazione Neuropsicologica**
In ambito pediatrico e negli adulti, i candidati alla chirurgia dell'epilessia hanno un'alta incidenza di disturbi neuropsicologici. La caratterizzazione di questi disturbi deve essere eseguita da neuropsicologi con particolare competenza nei disturbi neuro-evolutivi associati alle epilessie. La valutazione neuropsicologica deve far parte sia del bilancio pre-chirurgico che del follow-up post-chirurgico, tenendo conto che l'outcome cognitivo del paziente ha almeno tanta importanza quanto la guarigione dalle crisi.

## Valutazione psichiatrica

Le epilessie risultano associate ad un'ampia varietà di disturbi psicopatologici, disordini emotivi e tratti di personalità disfunzionali. L'esperienza clinica e dati di letteratura anche non recenti hanno evidenziato che una psicopatologia di rilevanza psichiatrica costituisce una controindicazione ad un intervento chirurgico dell'Epilessia e che la percentuale di suicidi e di mancato inserimento sociale persistano nonostante l'attesa scomparsa delle crisi dopo l'intervento.

Lo scopo della valutazione psichiatrica è quello di definire la presenza di componenti psicopatologiche che al di là del risultato chirurgico, possano squilibrare ulteriormente la patologia psichiatrica. Anche nella popolazione pediatrica è sempre necessaria una valutazione psichiatrica pre-chirurgica, non ai fini di esclusione delle indicazioni all'intervento ma al fine di contribuire al meglio alla definizione degli obiettivi della chirurgia relativamente alla qualità della vita del paziente ed alle aspettative sui risultati dell'intervento.

La ripetizione della valutazione psichiatrica ad uno, due e più anni dopo l'intervento chirurgico permette un'analisi longitudinale degli effetti dell'intervento neurochirurgico sugli aspetti psicopatologici, emotivi, di personalità e sulla qualità della vita dei pazienti operati.

## Indagini ancillari

Nel corso del ricovero ospedaliero a scopo pre-chirurgico saranno eseguite le indagini considerate necessarie corrispondenti alle necessità del singolo paziente sulla base della diagnosi sindromica. La PET è sicuramente uno dei principali studi utili per la localizzazione della presunta Zone Epilettogena.

## PET (Tomografia ad Emissione di Protoni)

La PET con $^{18}$FDG si è dimostrata particolarmente utile nei pazienti con RM negativa, che spesso presentano un ipometabolismo predominante nel lobo contente la zona epilettogena.

Nei pazienti con presunta epilessia del lobo temporale, la presenza di un ipometabolismo omolaterale al lato da cui si presume originino le crisi è associato ad un outcome migliore e ad una risultato di libertà da crisi dopo chirurgia paragonabile a quella dei pazienti con sclerosi ippocampale alla RM (Lo Pinto-Khoury 2012). Nei pazienti con epilessia neocorticale con RM negativa la coregistrazione PET $^{18}$FDG con RM è utile per identificare focolai occulti di displasia corticale (Chassoux 2010), riducendo il numero di pazienti che necessita di registrazione EEG intracranica (Ryvlin 2014).

Al termine del primo RO (RO1) il paziente potrà essere così inquadrato:

- escluso dalla chirurgia dell'epilessia (non altri RO)
- candidato a chirurgia palliativa (passa a RO2)
- candidato a chirurgia curativa (passa a RO2)
- candidato a chirurgia ma solo dopo verifica dei dati anatomo-elettro-clinici tramite impianto di elettrodi intracerebrali (passa a RO2).

**RIUNIONI Discussioni Casi DDEP**

Nell'ambito del Dipartimento di Diagnostica Pre-Chirurgica, una volta ogni due mesi vengono effettuate riunioni di discussione casi, durante le quali vengono presentati casi di pazienti che hanno già superato il primo ricovero, e per i quali si discute il successivo iter pre-chirurgico. Le riunioni sono aperte a tutti i Centri per l'Epilessia lombardi.

## Secondo Ricovero Ospedaliero (RO2)

Nel corso di un secondo ricovero o contestualmente al primo o al quarto, verranno eseguite tutte le indagini necessarie alla ulteriore definizione della Zona Epilettogena soprattutto in vista della chirurgia.
Tali indagini possono aiutare nella diagnosi (analisi genetiche e metaboliche), nella definizione della Zona Epilettogena (SPECT, PET, EEG-fMRI, MEG) nella valutazione dei rischi operatori (Campo Visivo, Potenziali evocati, fMRI, valutazione coagulazione).

Al termine del secondo RO (RO2) il paziente potrà essere così inquadrato:

- escluso dalla chirurgia dell'epilessia (non altri RO)
- candidato a chirurgia palliativa (passa a RO4)
- candidato a chirurgia curativa (passa a RO4)
- candidato a chirurgia ma solo dopo verifica dei dati anatomo-elettro-clinici tramite impianto di elettrodi intracerebrali (passa a RO3).

## Terzo Ricovero Ospedaliero (RO3)

**Registrazioni intracraniche invasive**

La Stereo-Elettro-Encefalo-Grafia (SEEG) è una metodologia di registrazione invasiva dell'attività elettrica cerebrale, che utilizza elettrodi intracerebrali impiantati stereotatticamente, riservata a quei pazienti in cui le correlazioni anatomo-elettro-cliniche delle indagini non invasive (RO1 e RO2) non consentono di localizzare con precisione la Zona Epilettogena. La strategia d'impianto si basa sulla formulazione di un'ipotesi di localizzazione della

Zona Epilettogena e va pertanto individualizzata in base alle esigenze del singolo malato.
Vengono utilizzati elettrodi ad ago, semirigidi, con contatti registranti lungo il loro decorso. Con tali dispositivi si possono raggiungere strutture sia superficiali che a varia profondità, incluse lesioni strutturali evidenziate alla Risonanza Magnetica.
L'impianto degli elettrodi viene eseguito in anestesia generale. Per l'impianto di ciascun elettrodo viene realizzato un foro di trapanazione cranica transcutaneo e la perforazione della dura madre mediante coagulazione monopolare. Al foro ottenuto viene fissata una vite cava in titanio, attraverso la quale viene posizionato fino alla profondità desiderata l'elettrodo, che viene infine fissato alla vite mediante un cappuccio avvitabile in plastica. Il numero degli elettrodi varia da caso a caso, ma mediamente se ne utilizzano 12-16 per paziente.
Il monitoraggio Video-SEEG viene realizzato durante i giorni successivi e il sonno notturno al fine di registrare almeno un episodio critico spontaneo. Se necessario si può ridurre la terapia farmacologica. Dopo la registrazione delle crisi si procede alla realizzazione delle stimolazioni elettriche e dei potenziali evocati utili e necessari alla miglior definizione possibile della Zona Epilettogena e delle sue relazioni con le regioni corticali altamente funzionali.
A monitoraggio concluso, dopo un periodo che è in media di 8-10 giorni, gli elettrodi ed i relativi mezzi di fissazione vengono rimossi in anestesia locale negli adulti collaboranti, in sedazione nei bambini ed adulti non collaboranti (Cossu 2005).
Prima della rimozione degli elettrodi, se la Zona Epilettogena appare ben definita e di dimensioni ridotte si può procedere ad una Termocoagulazione a radiofrequenza, che consente di coagulare pochi mm di tessuto cerebrale. Questa procedura è praticata in una piccola percentuale di pazienti selezionati, e determina la scomparsa delle crisi anche per lunghi periodi.

Al termine del terzo RO (RO3) il paziente potrà essere così inquadrato:

- escluso dalla chirurgia dell'epilessia (non altri RO)
- escluso momentaneamente dalla chirurgia perché sottoposto a THC (passa a follow-up)
- candidato a chirurgia palliativa (passa a RO4)
- candidato a chirurgia curativa (passa a RO4)

## Quarto Ricovero Ospedaliero (RO4)

### Terapia chirurgica

Gli approcci chirurgici utilizzati nel trattamento delle Epilessie Farmacoresistenti sono di tre tipi:

- Ablazioni e/o disconnessioni curative
- Disconnessioni palliative
- Neuromodulazione palliativa.

Tali diversi approcci si differenziano anche per i risultati che possono offrire.
**"Curativo",** secondo l'accezione anglosassone, teso all'abolizione completa delle crisi.
**"Palliativo",** teso alla riduzione, dell'intensità e della frequenza delle crisi epilettiche quando non è possibile una chirurgia curativa.
Il concetto di resezione chirurgica individualizzata è strettamente legato all'identificazione della Zona Epilettogena in base al bilancio anatomo-elettro-clinico di ogni singolo paziente. L'estensione dell'area rimossa chirurgicamente è estremamente variabile, dalla semplice lesionectomia di pochi cm alla rimozione/disconnessione di un intero emisfero.
La radicalità (o meno) della resezione può essere deriva da motivazioni epilettologiche o funzionali.
La maggior parte delle casistiche non riporta mortalità postoperatoria. Nelle serie maggiori le complicazioni neurologiche sono intorno al 5%, con il 3% di morbilità transitoria ed il 2% di morbilità permanente. Complicazioni neuropsicologiche e psichiatriche possono rappresentare l'aggravamento di sintomatologia preesistente all'intervento. Raramente si evidenziano sintomi di nuova insorgenza.
Risultati e complicanze emergono dalle singole serie e sono largamente dipendenti dalla sede dell'intervento e dalla complessità del caso. Le possibilità di guarigione (classe I di Engel) varia da un minimo del 30% nei pazienti non lesionali operati con resezione multilobare, all'80% nei casi a localizzazione temporale.

Nell'ambito delle chirurgie palliative ricordiamo le principali che sono la callosotomia, la Stimolazionedel Nervo Vago e la Stimolazione cerebrale profonda. La Transezione subpiale multipla non viene praticamente più utilizzata.

La callosotomia è una tecnica chirurgica introdotta come modalità di divisione delle vie commisurali interemisferiche per limitare la diffusione della scarica epilettica. Questa procedura è dedicata a pazienti con epilessie gravi e con crisi di caduta, spesso associati a quadri di encefalopatia.
I risultati riportano una riduzione dal 50% della frequenza delle crisi, in particolare di quelle con caduta, nel 50% dei pazienti, e non sembrano essere influenzati dall'entità della sezione del calloso. La tecnica suggerita con maggior consenso è la callosotomia anteriore (Feichtinger 2006).

La stimolazione del nervo vago è considerata un trattamento di pazienti affetti da epilessia farmacoresistente sia in età adulta che pediatrica per cui sia stato escluso o rifiutato un trattamento chirurgico curativo.

Il preciso meccanismo con cui la VNS esplica un effetto antiepilettico non è ancora completamente noto. Non è inoltre ancora noto il profilo del paziente responder ideale.
L'intervento chirurgico di impianto di VNS viene effettuato in anestesia generale. Si effettua una prima incisione latero-cervicale sinistra, si isola il nervo vago e si procede all'avvolgimento degli elettrodi elicoidali intorno al nervo. I cavi collegati agli elettrodi vengono tunnellizzati sottocute e connessi al generatore degli impulsi che viene alloggiato in una tasca sottocutanea, preventivamente preparata in sede sottoclaveare.
L'efficacia della stimolazione non è immediata, ma quando compare (in genere nell'arco del primo anno di trattamento) tende ad incrementare per alcuni mesi e quindi a stabilizzarsi. In studi controllati, la percentuale di responders (pazienti con riduzione delle crisi di almeno il 50%) alla VNS è risultato pari in media al 50% (Elliott 2011).

La stimolazione elettrica di differenti strutture del sistema nervoso centrale o periferico rappresenta un'alternativa e la stimolazione di nuclei cerebrali profondi (DBS: Deep Brain Stimulation) riveste un ruolo centrale. Per il trattamento dell'epilessia sono state individuate differenti strutture cerebrali profonde. Il meccanismo d'azione della DBS consisterebbe in un'inibizione corticale antidromica coinvolgente l'area epilettogena.
L'intervento, in relazione all'età, e al grado di collaborazione del paziente, può essere eseguito in anestesia locale o generale. Praticando una piccola craniectomia, si esegue l'apertura durale e aracnoidea e s'inserisce una cannula a 10 mm dal target in modo da eseguire la microregistrazione e la macrostimolazione dopo le quali si introduce l'elettrodo profondo definitivo. Nella stessa sessione chirurgica viene impiantato, in sede sovra fasciale-sottoclaveare, un generatore d'impulsi che viene quindi connesso all'elettrodo profondo. A seconda del target e delle indicazioni cliniche la stimolazione può essere monolaterale o bilaterale.
La revisione dei risultati riportati in letteratura dimostra come l'indicazione alla scelta del target può essere diversificata in base al tipo di crisi epilettica. Purtroppo il piccolo numero di pazienti sottoposto a questa stimolazione ela varietà di siti di stimolazione non consente di trarre conclusioni significative sulla sua efficacia (Sprengers 2014).

**FOLLOW UP**
L'outcome chirurgico deve essere valutato ad intervalli seriati, ed un risultato definitivo deve essere stabilito ad almeno 12 mesi dall'intervento. La classificazione utilizzata è quella proposta da Engel (Engel 1987).
Non esiste un consenso sul timing dei controlli, sugli esami da realizzare e sulla gestione della terapia antiepilettica in caso di successo. In genere la terapia viene mantenuta stabile per almeno un anno, anche se nei bambini si

procede già nella riduzione dopo sei mesi dall'intervento. I controlli devono essere eseguiti in Centri specializzati per la cura e la diagnosi dell'Epilessia.
Nella popolazione pediatrica bisognerà considerare con grande attenzione le acquisizioni neuro-psico-motorie e lo sviluppo cognitivo del bambino, gli eventuali disturbi del comportamento e dell'umore, l'integrazione psico-sociale e le performances scolastiche.
I pazienti devono essere rivisti dopo l'intervento chirurgico, ad intervalli seriati di tempo e con le seguenti indagini diagnostiche in regime ambulatoriale: visita neurologica, test neuropsicologici, valutazione psichiatrica, EEG, RM da adattare ai diversi tipi di lesione anatomica riscontrata.
Nel corso del controllo clinico verrà valutata la frequenza delle crisi, se ancora presenti, la loro semiologia (uguale o diversa da quella pre-chirurgica), la presentazione circadiana (sonno/veglia). Si valuteranno inoltre gli esami ematochimici (in particolare dosaggi dei farmaci) richiesti alla dimissione dall'intervento ed eventuali altri esami strumentali (per esempio Campo Visivo Computerizzato per interventi nelle regioni corticali posteriori).

Nel caso di persistenza di crisi, il follow-up verrà adattato al singolo paziente, tenendo conto comunque del timing per il controllo della RM nei pazienti con lesioni tumorali.

I controlli andrebbero realizzati secondo il seguente schema:

**3 mesi:** RM solo per pazienti con lesioni tumorali di grado II WHO o superiore.

**6 mesi**: EEG, RM (per tutti i pazienti, quale controllo dell'entità dell'asportazione dell'eventuale lesione anatomica, ma anche per la verifica della realizzazione del piano pre-chirurgico), visita neurologica, valutazione psichiatrica.

**1 anno**: EEG, visita neurologica.

**2 anni:** test neuropsicologici, EEG, RM (per i pazienti con lesioni tumorali), visita neurologica, valutazione psichiatrica.

**3 anni:** EEG, visita neurologica.

**4 anni**: EEG, visita neurologica.

**5 anni:** test neuropsicologici, EEG, RM (per i pazienti con lesioni tumorali), visita neurologica, valutazione psichiatrica.

**10 anni:** RM (per i pazienti con lesioni tumorali), visita neurologica.

Per la popolazione pediatrica è bene effettuare ad ogni controllo una valutazione neuropsicologica o modularla a seconda delle esigenze.

**Bibliografia**


Bast T, Oezkan O, Rona S, Stippich C, Seitz A, Rupp A, Fauser S, Zentner J, Rating D, Scherg M. (2004) EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 45(6):621-31.

Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Kwan P. (2013) Effect of dosage failed of first antiepileptic drug on subsequent outcome. *Epilepsia* 54(1):194-8.

Cascino GD (2002). Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia.* 43 Suppl 3:80-93.

Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, Turak B, Mellerio C, Meder JF, Roux FX, Daumas-Duport C, Merlet P, Dulac O, Chiron C. (2010) FDG-PET improve surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology* 14;75(24):2168-75.

Cossu M, CardinaleF , Colombo N, Mai R, Nobili L, Sartori I, Lo Russo G. (2005) Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of children with drug-resistant focal epilepsy. *J Neurosurg* (Pediatrics 4) 103:333

Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW (2006). Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the subcommission for pediatric epilespy surgery. *Epilepsia* 47 (6): 952-959.

Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, Devinsky O, DoyleWK. (2011) Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav* 20(3):478-83.

Feichtinger M, Schröttner O, Eder H, Holthausen H, Pieper T, Unger F, Holl A, Gruber L, Körner E, Trinka E, Fazekas F, Ott E. (2006) Efficacy and safety of radio surgical callosotomy: a retrospective analysis. *Epilepsia* 47(7):1184-91.

Focke NK, Bonelli SB, Yogarajah M, Scott C, Symms MR, Duncan JS.(2009) Automated normalized FLAIR imaging in MRI-negative patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia*50(6):1484-90.

Funke ME, Moore K, Orrison WW Jr, LewineJD. (2011) The role of magnetoencephalography in "nonlesional" epilepsy. *Epilepsia* 52 Suppl 4:10-4.

Gupta A, Wyllie E, Bingaman WE. (2006) Epilepsy surgery in infants and children. In: Willie E, Gupta A, Lachhwani DK (eds) *The treatment of epilepsy. Principles & Practice.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia pp. 1143-1157.

Holthausen H, Pieper T, Kudernatsch M. (2013) Towards early diagnosis and treatment to save children from catastrophic epilepsy - focus on epilepsy surgery. *Brain Dev* 35(8):730-41.

Huppertz HJ, Wagner J, Weber B, House P, Urbach H. (2011) Automated quantitative FLAIR analysis in hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 97(1-2):146-56.

Kwan P, Brodie MJ. (2000) Early identification of refractory epilepsy. *N England J Med* 342: 314-319

LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, Nei M, Evans J, Sharan A, Mintzer S. (2012) Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 53(2):342-8.

Mellerio C, Labeyrie MA, Chassoux F, Roca P, Alami O, Plat M, Naggara O, Devaux B, Meder JF, Oppenheim C.(2014) 3T MRI improves the detection of transmantle sign in type 2 focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 55(1):117-22.

Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. (2014) Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*13(11):1114-26.
Schmidt D, Losher W. (2005) Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 46(6): 858-877.

Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. (2014) Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database SystRev* 17;6.

**LEGENDA**

PDT: Percorsi Diagnostico-Terapeutici
RM: Risonanza Magnetica
RO: Riocvero ospedaliero
VEEG: Video-Elettro-Encefalo-Grafia
Rx: Radiografia
ECG: ElettroCardioGramma
SEEG: Stereo-Elettro-Encefalo-Grafia
PE: Potenziali Evocati
THC: termocoagulazione
TC: tomografia assiale
DTI: Diffusion Tensor Images
3D: 3 Dimensioni
PET: Tomografia ad Emissione di Positroni
18FDG: 18 Fluoro-Desossi-Glucosio
DDEP: Dipartimento Diagnostica Pre-Chirurgica
SPECT: Tomografia ad Emissione di Singoli Fotoni
fMRI: Risonanza Magnetica Funzionale
MEG: Magneto-Encephalo-Graphy
VNS: Stimolazione del Nervo Vago
WHO: World Health Organization