

Giornata Internazionale per l'Epilessia 10 febbraio 2025



ESTIMA SANITARIO REGIONALE
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I



Aula multimediale
del P.O. San Filippo Neri
ore 9—13



Al termine degli interventi si terrà una dimostrazione pratica di primo soccorso in caso di crisi epilettica, con la partecipazione degli *infermieri professionali Tommaso Renzetti e Andrea Giuffrida* (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù) che commenteranno passo passo l'operato dei volontari della Croce Rossa Italiana



Per la partecipazione in presenza è necessario inviare un'email a fondazionelice@ptsroma.it

Per partecipare da remoto **inquadra il QR code o clicca sul link** <https://tinyurl.com/ytw4zu3j>



In collaborazione
con Kiwanis



Terapia dell'Epilessia

Pietrafusa Nicola

nicola1.pietrafusa@opbg.net

U.O.C. di Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Saluti e introduzione

Patrizia Magrini

Direttore Sanitario
P.O. San Filippo Neri

Maria Concetta Altavista

Direttore UOC Neurologia
P.O. San Filippo Neri

Iria Focarelli

Delegata Salute
Croce Rossa Italiana,
Comitato Municipi 2 e 3 di Roma

Stefano Farese

Governatore Kiwanis
Distretto Italia San Marino

Alfio Cavallaro

Responsabile area Salute Kiwanis

Che cos'è l'epilessia

Patrizia Pulitano

Neurologo – Policlinico Umberto I,
Consigliere LICE
Macroarea Lazio-Abruzzo

Terapia dell'epilessia

Nicola Pietrafusa

Neurologo Pediatrico
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Cosa fare in caso di crisi

Marta Piccioli

Neurologo P.O. San Filippo Neri

Obiettivi della Terapia

- Controllare le crisi epilettiche
- Minimizzare gli effetti collaterali
- Migliorare la qualità di vita



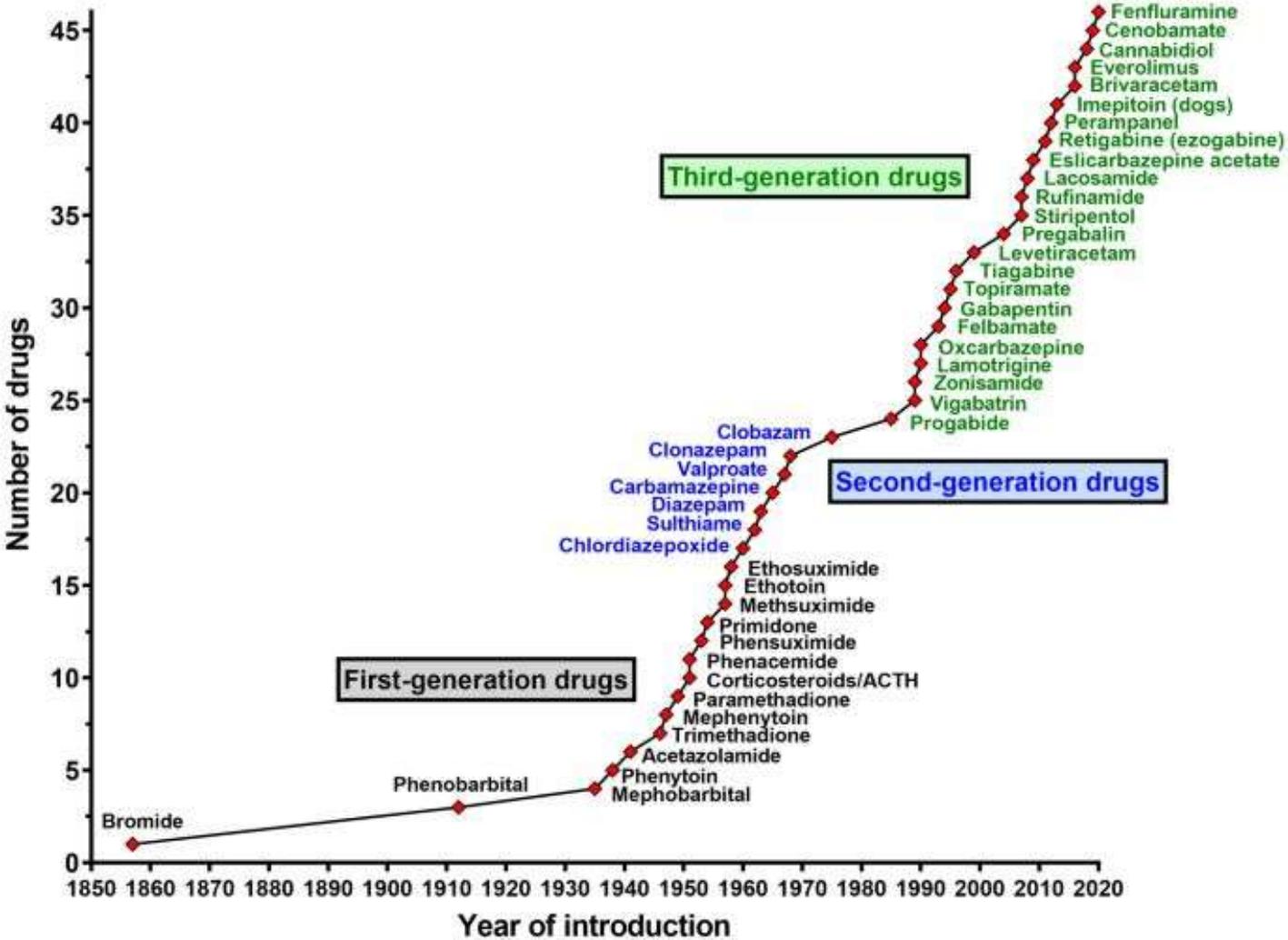
Tipi di trattamento

- Farmacologico
- Chirurgico
- Non farmacologico – Dieta Chetogena
- Palliativo (Stimolatore del Nervo Vago)
- Medicina di precisione



Farmacologico

Antiseizure medications available for the symptomatic treatment of epilepsy

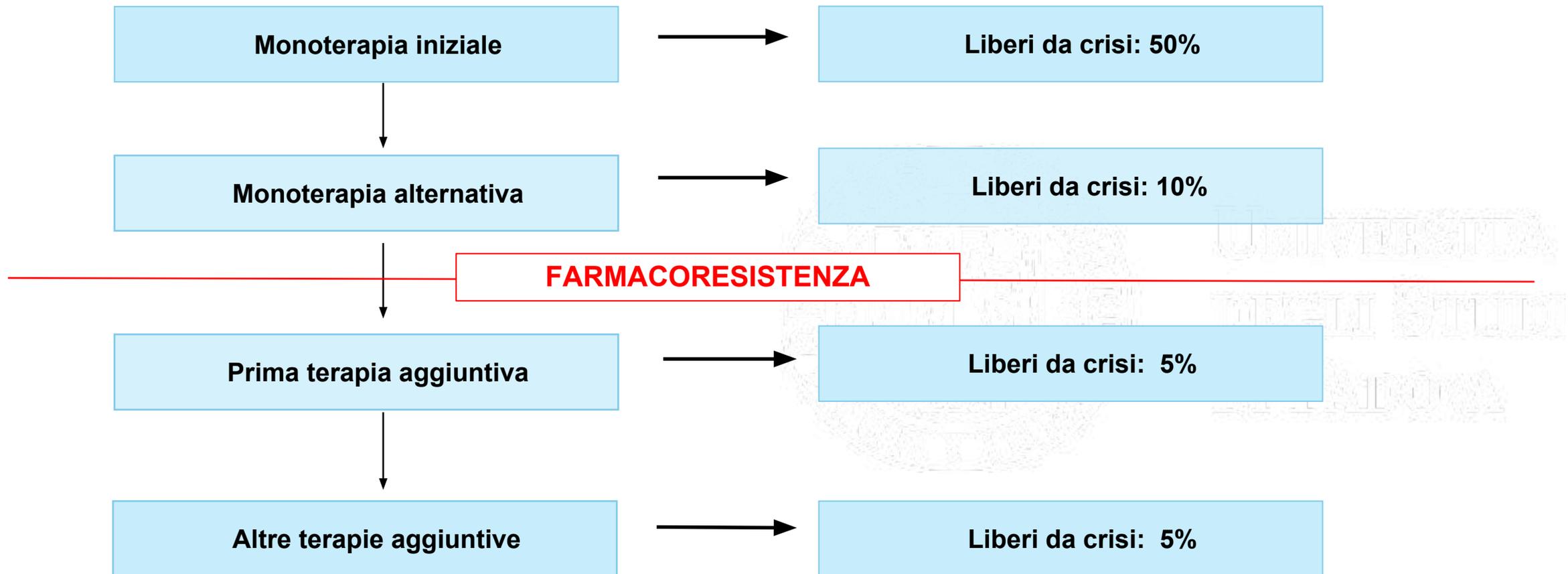


Obiettivi della terapia farmacologica

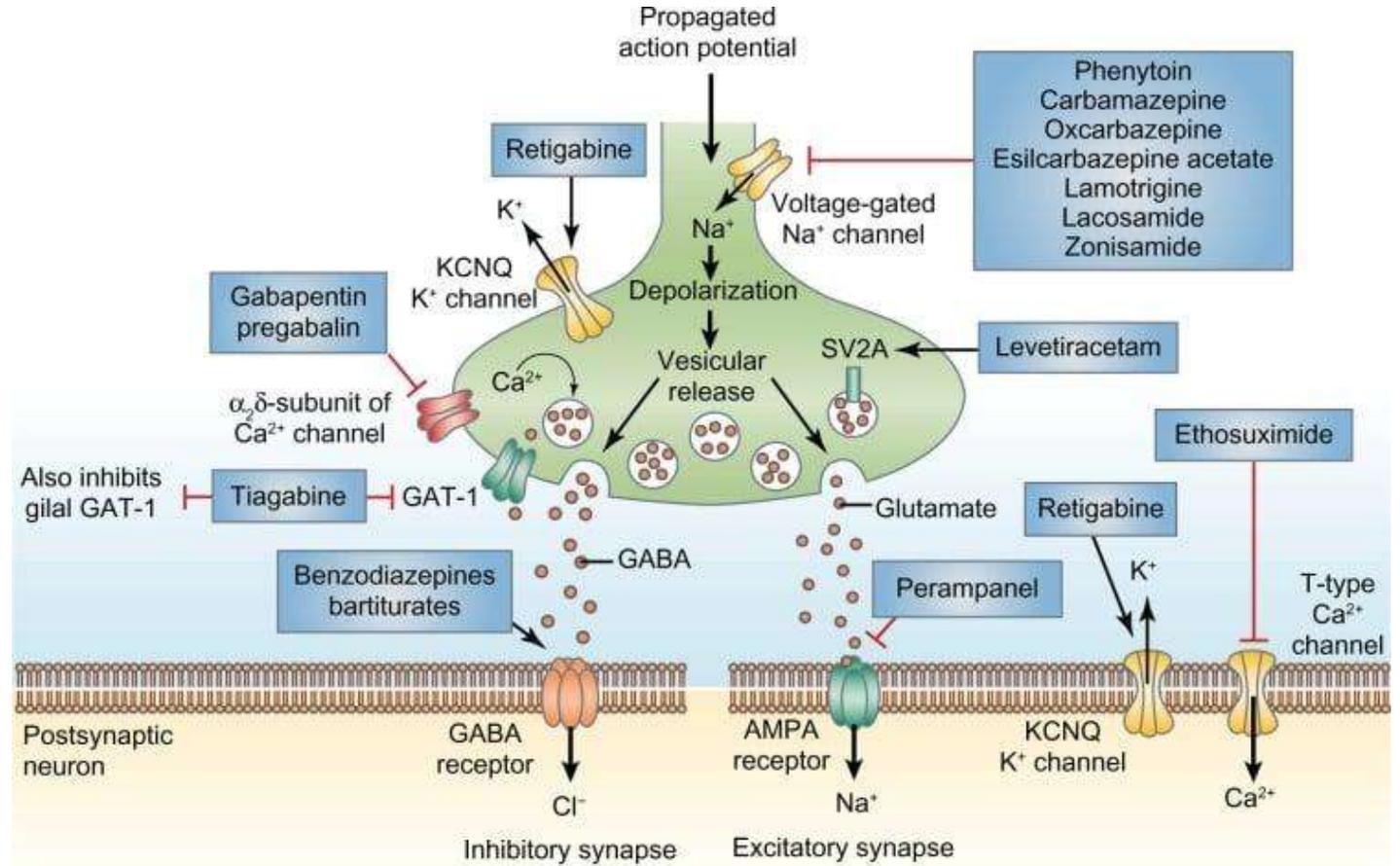


- ✓ Gli obiettivi della terapia farmacologica nell'epilessia sono:
- ✓ 1. Controllare le crisi – Ridurre o eliminare gli episodi epilettici per migliorare la qualità della vita.
- ✓ 2. Minimizzare gli effetti collaterali – Garantire un buon equilibrio tra efficacia e tollerabilità del farmaco.
- ✓ 3. Personalizzare il trattamento – Adattare la terapia al tipo di epilessia e alle caratteristiche del paziente.
- ✓ 4. Evitare interazioni farmacologiche – Soprattutto nei pazienti che assumono più farmaci.
- ✓ 5. Migliorare l'aderenza al trattamento – Facilitare il rispetto della terapia con regimi semplici e ben tollerati.
- ✓ 6. Prevenire la progressione della malattia – In alcuni casi, ridurre il rischio di peggioramento o complicanze.

Terapia dell'epilessia: efficacia



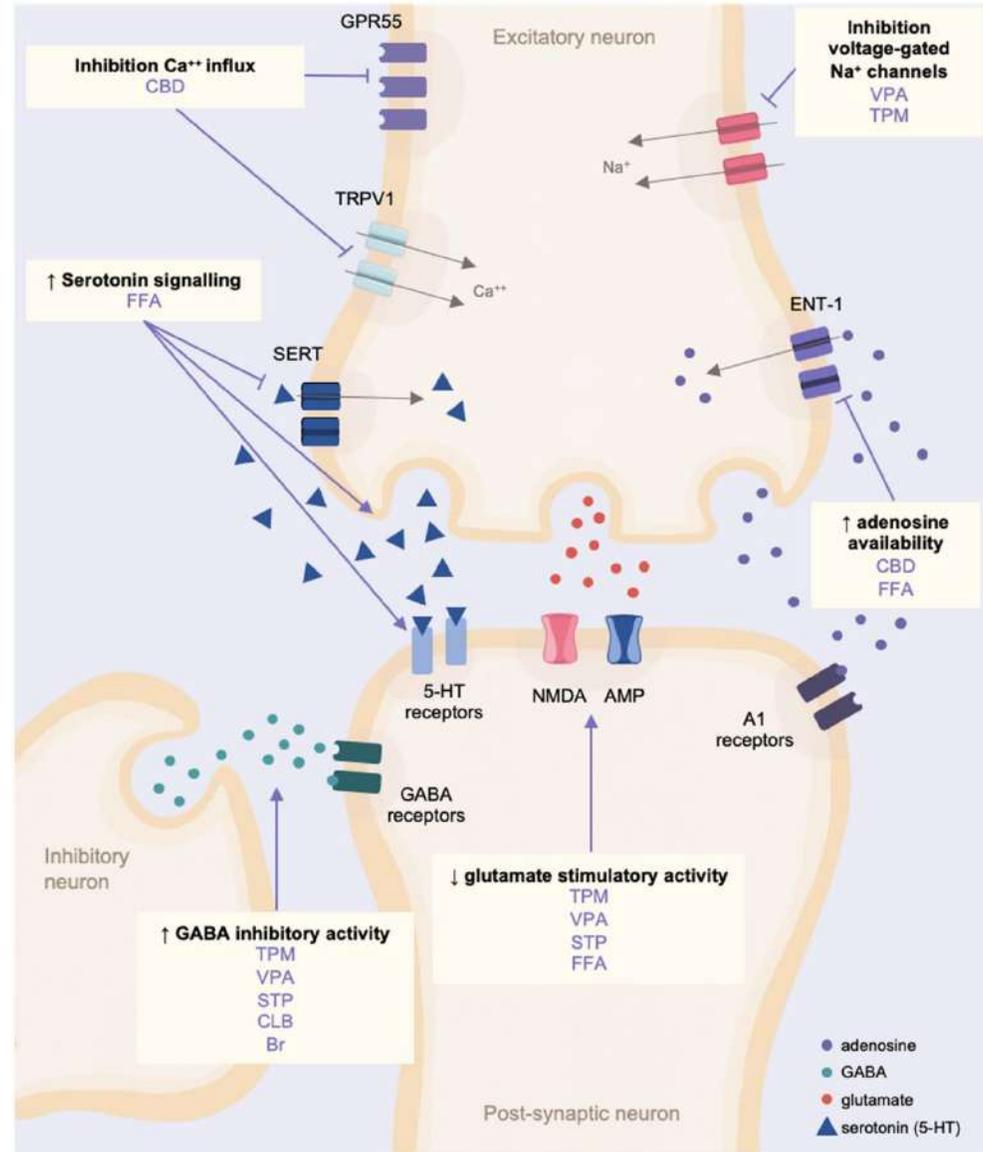
Meccanismi di azione



Not illustrated:

- Vigabatrin → ↓ GABA degradation
- and drugs with multiple mechanisms:
- Valproate → ↑ GABA turnover, ↓ Na⁺ channels, ↓ NMDA receptors
- Topiramate → ↓ Na⁺ channels, ↓ AMPA/kainate receptors, ↑ GABA_A receptors
- Felbamate → ↓ Na⁺ channels, ↑ GABA_A receptors, ↓ NMDA receptors

Meccanismi di azione

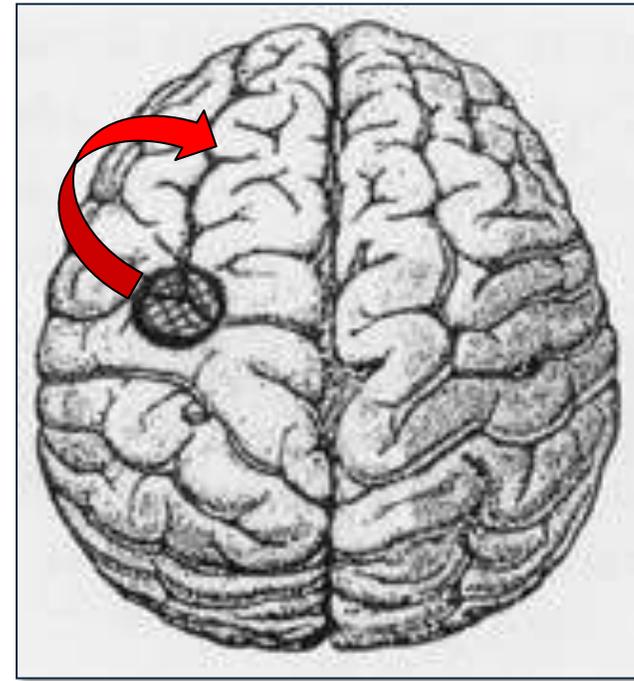


I livello di diagnosi: tipi di crisi

Crisi generalizzate



Crisi focali



Crisi Generalizzate

Farmaco	Indicazioni	Note
Acido Valproico	Crisi tonico-cloniche generalizzate, miocloniche, assenze	Ampio spettro, controindicato in donne in età fertile per rischio teratogeno
Lamotrigina	Epilessie con assenze, sindrome di Lennox-Gastaut"	Buona tollerabilità, indicata in età fertile
Levetiracetam	Crisi generalizzate tonico-cloniche e miocloniche,	Pochi effetti collaterali, ben tollerato
Topiramato	Epilessie generalizzate, sindrome di Lennox-Gastaut	Ampio spettro d'azione, efficace in sindromi complesse
Zonisamide	Crisi miocloniche, epilessie generalizzate	Simile al topiramato, utile per crisi miocloniche
Clobazam	Terapia aggiuntiva per crisi generalizzate	Benzodiazepina, utilizzato come terapia aggiuntiva
Clonazepam	Terapia aggiuntiva per crisi generalizzate	Benzodiazepina, terapia aggiuntiva
Perampanel	Crisi tonico-cloniche generalizzate primarie	Pochi effetti collaterali, ben tollerato
Etosuccimide	Assenze epilettiche nei bambini	Prima scelta per assenze nei bambini

Crisi Focali

Farmaco	Indicazioni
Carbamazepina	Crisi focali
Fenitoina	Crisi focali
Oxcarbazepina	Crisi focali
Lamotrigina	Crisi focali
Lacosamide	Crisi focali
Eslicarbazepina	Crisi focali
Cenobamato	Crisi focali
Levetiracetam	Crisi focali
Topiramato	Crisi focali
Perampanel	Crisi focali

Sindromi Epilettiche

Farmaco	Indicazioni	Note
Fenfluramina	Sindrome di Dravet, Sindrome di Lennox Gastaut	Buona tollerabilità, Monitoraggio ecocardiografico, inappetenza
Cannabidiolo	Sindrome di Dravet, Sindrome di Lennox Gastaut	Buona tollerabilità, inappetenza, sonnolenza

Effetti collaterali

- Ogni farmaco antiepilettico ha un profilo di effetti collaterali diverso e va scelto in base alle esigenze del paziente.
- Monitoraggio clinico e laboratoristico è fondamentale per prevenire complicanze.

Effetti collaterali

- **1. Acido Valproico (Depakin)**

- **Effetti neurologici:** sonnolenza, **tremori**, atassia.
- **Effetti gastrointestinali:** nausea, vomito, **aumento di peso**.
- **Effetti epatici:** rischio di **epatotossicità** (monitoraggio transaminasi).
- **Effetti endocrini:** rischio di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), irregolarità mestruali.
- **Rischio teratogeno:** **malformazioni fetali, ritardo cognitivo nel feto**.

- **2. Lamotrigina (Lamictal)**

- **Effetti cutanei:** **rash cutaneo** (rischio di sindrome di Stevens-Johnson).
- **Effetti neurologici:** vertigini, cefalea, **insonnia**.
- **Effetti psichiatrici:** possibile aumento di ansia o irritabilità.
- **Rischio in gravidanza:** minore rispetto al valproato.

Effetti collaterali

- **3. Levetiracetam (Keppra)**
- **Effetti neurologici:** sonnolenza, vertigini, affaticamento.
- **Effetti psichiatrici:** **irritabilità**, depressione, aggressività.
- **Effetti gastrointestinali:** nausea, diarrea.
- **Basso rischio teratogeno:** preferito nelle donne in età fertile.

- **4. Topiramato (Topamax)**
- **Effetti neurologici:** sonnolenza, **difficoltà di concentrazione**, parestesie.
- **Effetti metabolici:** **perdita di peso, rischio di calcoli renali**.
- **Effetti oculari:** glaucoma acuto ad angolo chiuso.
- **Rischio teratogeno:** labbro leporino e palatoschisi nei neonati.

Effetti collaterali

- **5. Carbamazepina (Tegretol)**
- **Effetti neurologici:** vertigini, atassia, diplopia.
- **Effetti ematologici:** rischio di leucopenia e agranulocitosi (monitoraggio emocromo).
- **Effetti epatici:** epatotossicità (controllo transaminasi).
- **Effetti ormonali:** interazioni con contraccettivi orali (diminuzione efficacia).
- **Rischio teratogeno:** malformazioni del tubo neurale.

- **6. Oxicarbazepina (Tolep)**
- **Effetti neurologici:** sonnolenza, diplopia, vertigini.
- **Effetti endocrini:** iponatriemia (monitoraggio elettroliti).
- **Effetti ematologici:** rischio di leucopenia (meno rispetto alla carbamazepina).

Effetti collaterali

- **7. Lacosamide (Vimpat)**
 - **Effetti neurologici:** vertigini, cefalea, sonnolenza.
 - **Effetti cardiaci:** prolungamento dell'intervallo PR (rischio di blocco atrioventricolare).

- **8. Zonisamide (Zonegran)**
 - **Effetti neurologici:** sonnolenza, difficoltà di concentrazione.
 - **Effetti metabolici:** calcoli renali, riduzione dell'appetito.
 - **Effetti cutanei:** rash, reazioni allergiche gravi.

- **9. Perampanel (Fycompa)**
 - **Effetti psichiatrici:** irritabilità, aggressività, allucinazioni.
 - **Effetti neurologici:** vertigini, atassia.

Effetti collaterali

- **11. Cenobamato (Ontozry)**
 - **Effetti neurologici:** sonnolenza, vertigini, diplopia.
 - **Effetti cardiaci:** prolungamento dell'intervallo QT (monitoraggio ECG consigliato).
 - **Effetti gastrointestinali:** nausea, dispepsia.

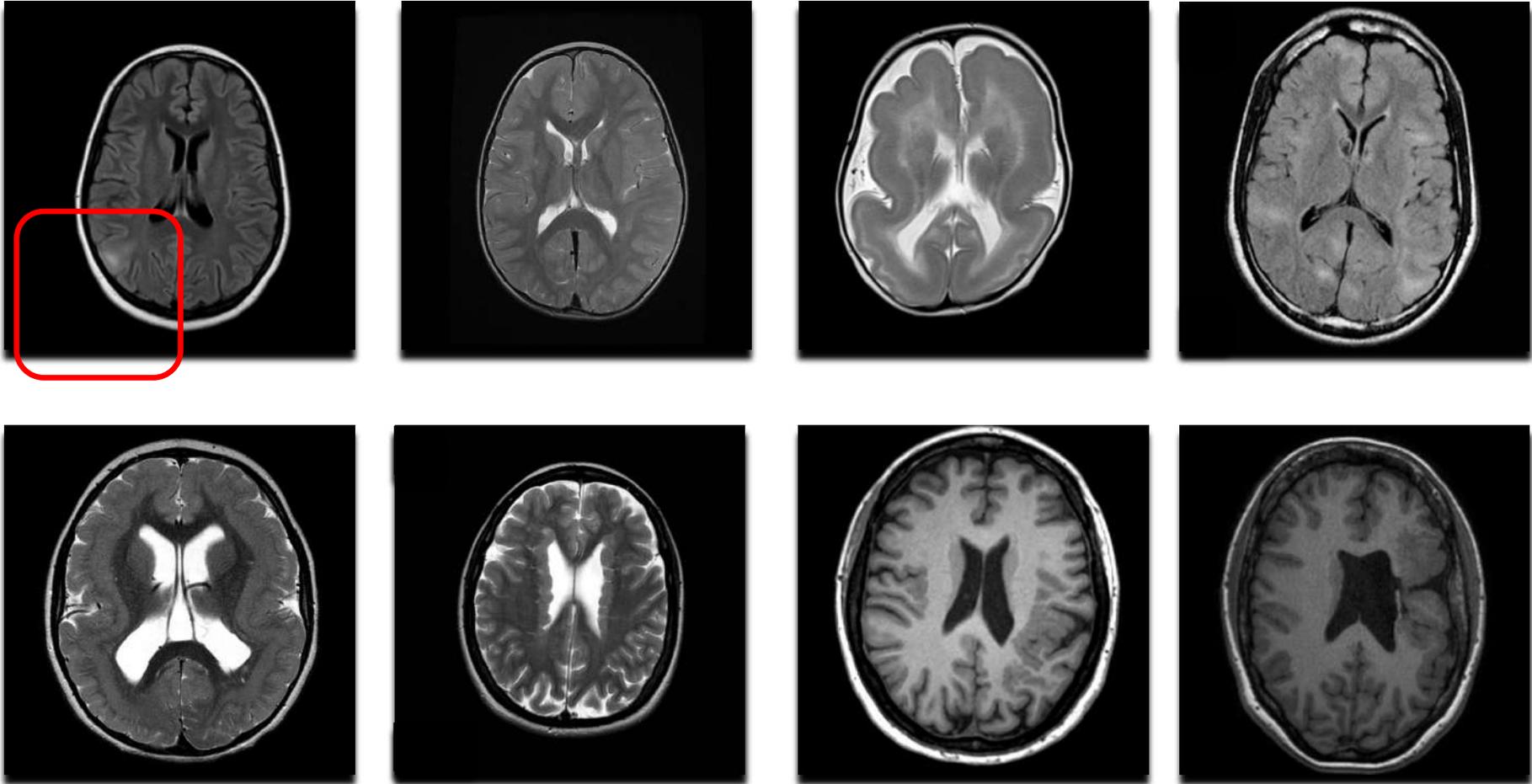
- **12. Cannabidiolo (CBD - Epidiolex)**
 - **Effetti neurologici:** sonnolenza, affaticamento.
 - **Effetti gastrointestinali:** diarrea, diminuzione dell'appetito.
 - **Interazioni farmacologiche:** può aumentare livelli plasmatici di altri farmaci antiepilettici.

- **13. Fenfluramina (Fintepla)**
 - **Effetti cardiovascolari:** rischio di ipertensione polmonare e valvulopatie cardiache (monitoraggio ecocardiografico consigliato).
 - **Effetti neurologici:** sonnolenza, letargia.
 - **Effetti gastrointestinali:** perdita di appetito, nausea.

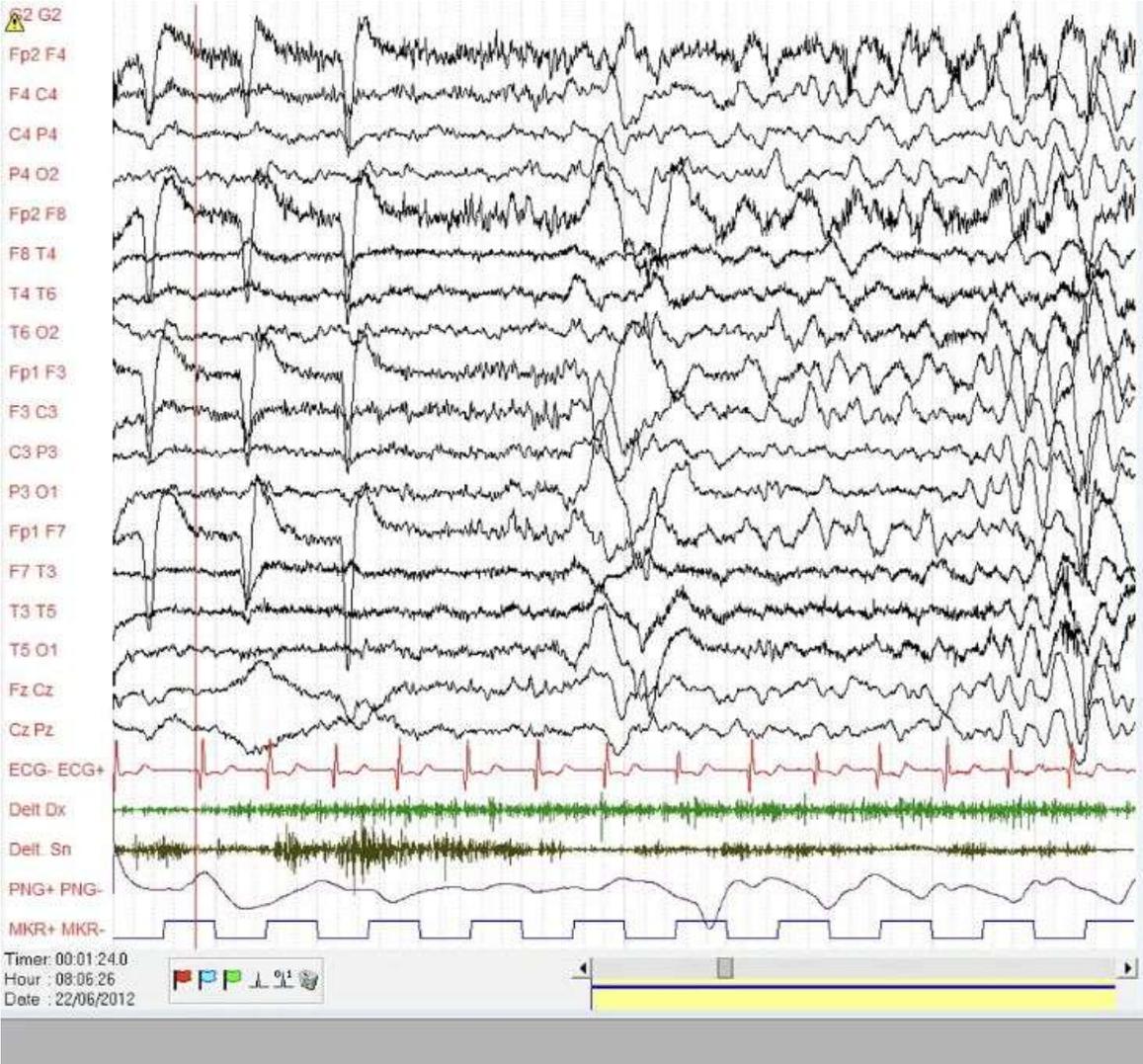
Principali interazioni farmacologiche

- **Induttori enzimatici (riducono l'efficacia degli antiepilettici):**
 - Fenitoina, Carbamazepina, Fenobarbital
- **Inibitori enzimatici (aumentano la concentrazione degli antiepilettici):**
 - Antibiotici macrolidi (es. claritromicina)
 - Antimicotici azolici (es. fluconazolo)
- **Anticoagulanti (es. Warfarin):**
 - Alcuni antiepilettici (es. fenitoina, carbamazepina) possono ridurre l'efficacia del warfarin, aumentando il rischio di trombosi.
- **Farmaci antiepilettici che riducono l'efficacia della pillola anticoncezionale:**
 - Carbamazepina, Fenitoina, Fenobarbital, Topiramato (ad alte dosi)
- **Valproato + Lamotrigina**
 - il valproato aumenta i livelli di lamotrigina, aumentando il rischio di effetti collaterali cutanei.

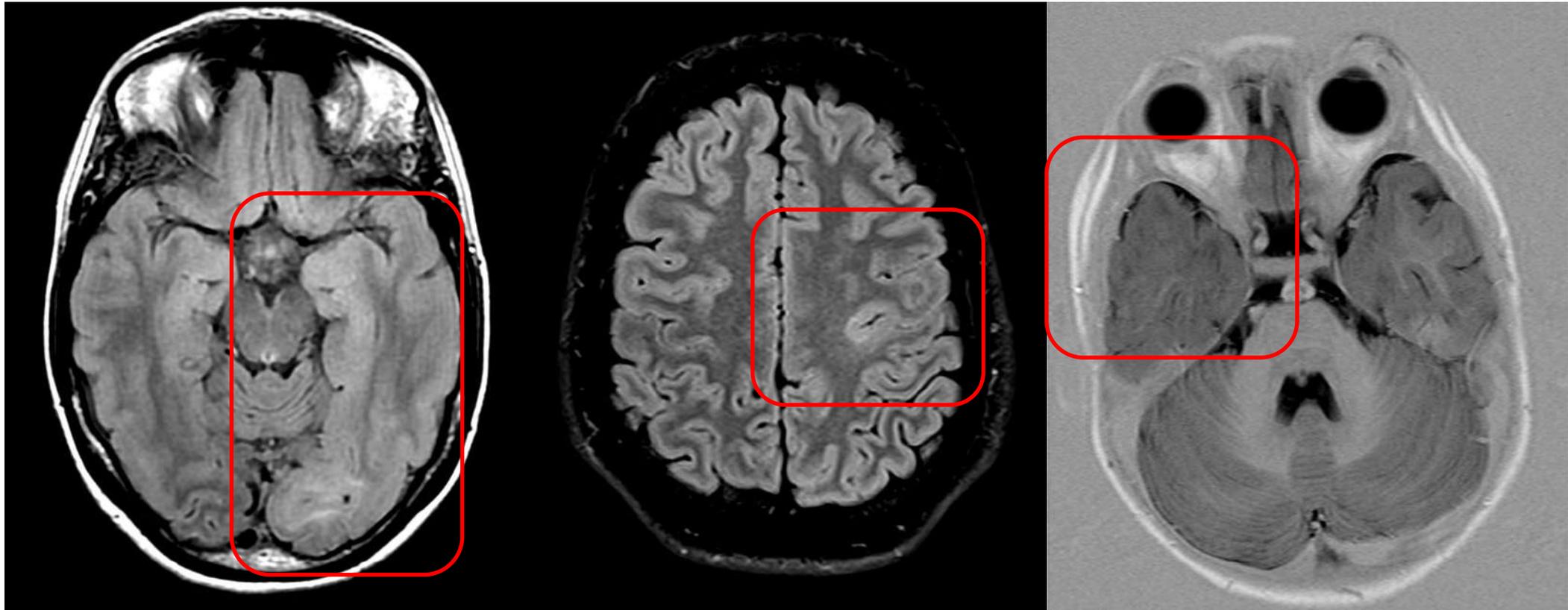
Trattamento Chirurgico dell'Epilessia



Monitoraggio EEG

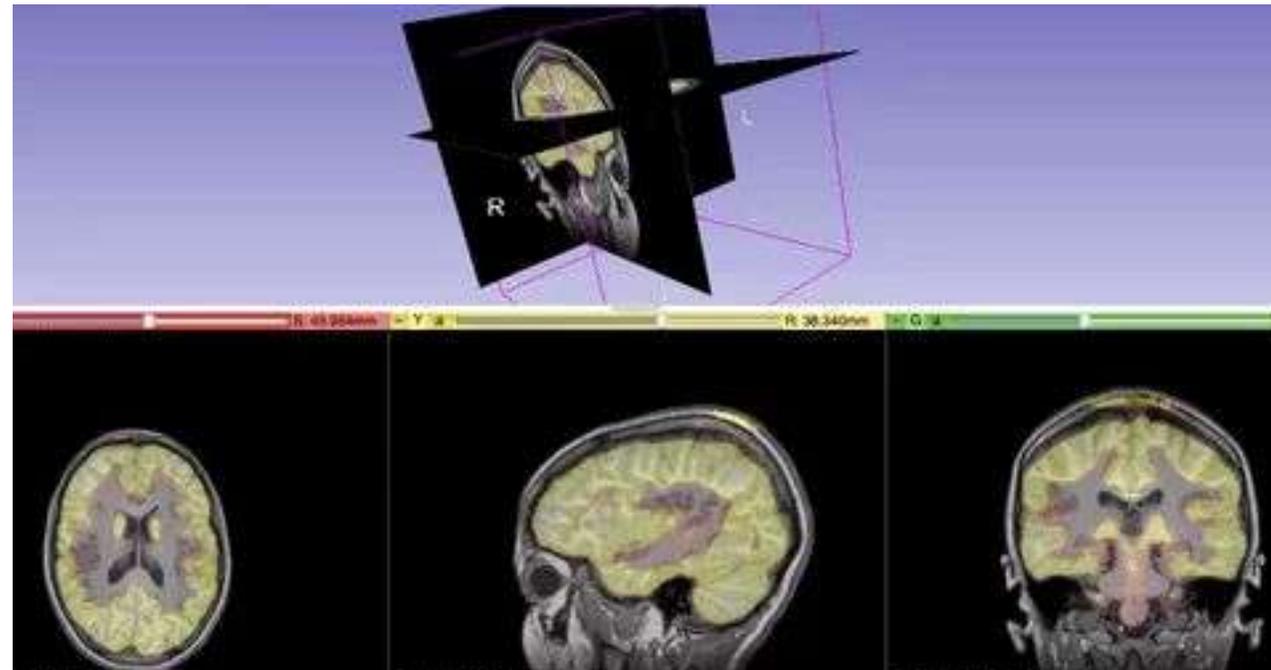
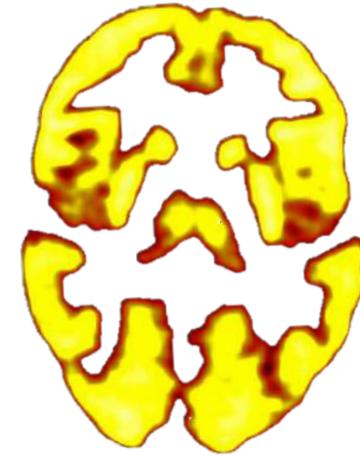
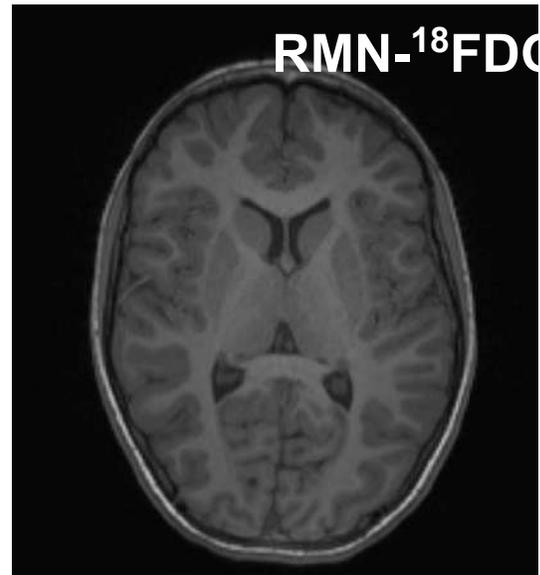


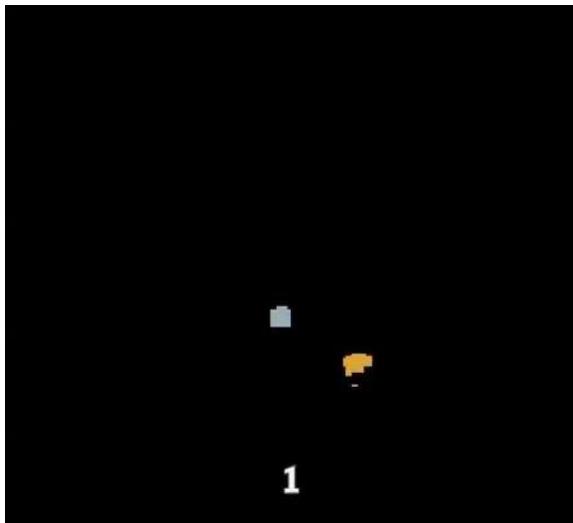
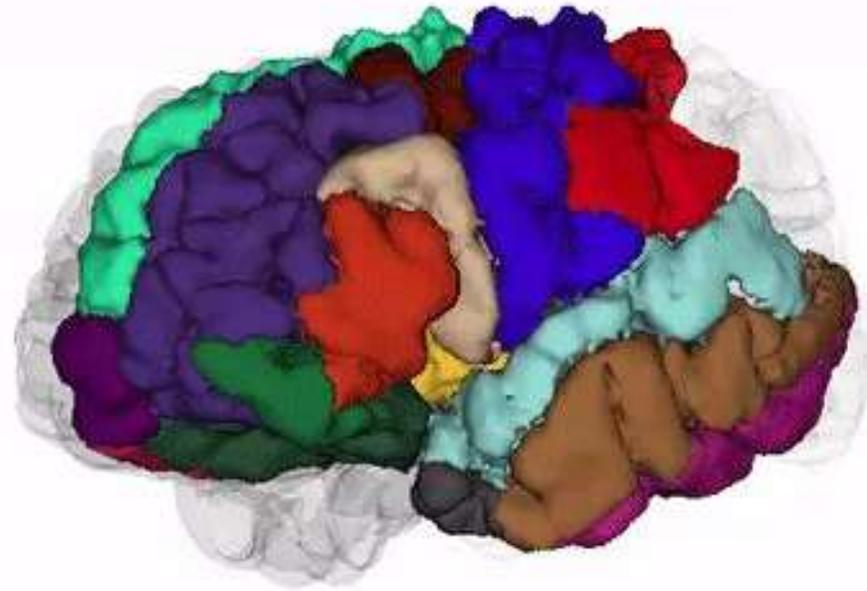
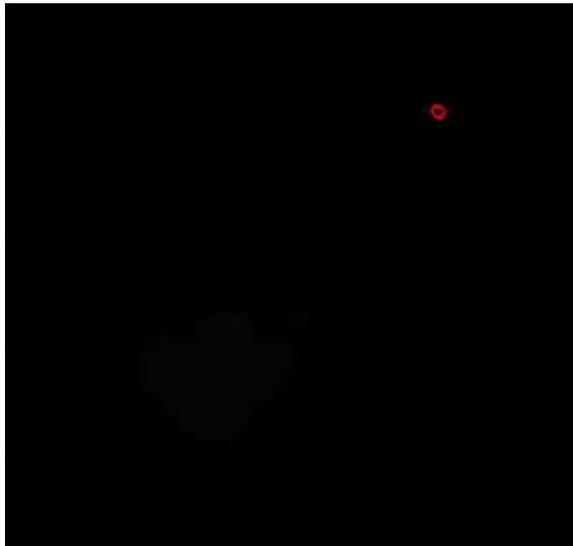
Neuroimmagini

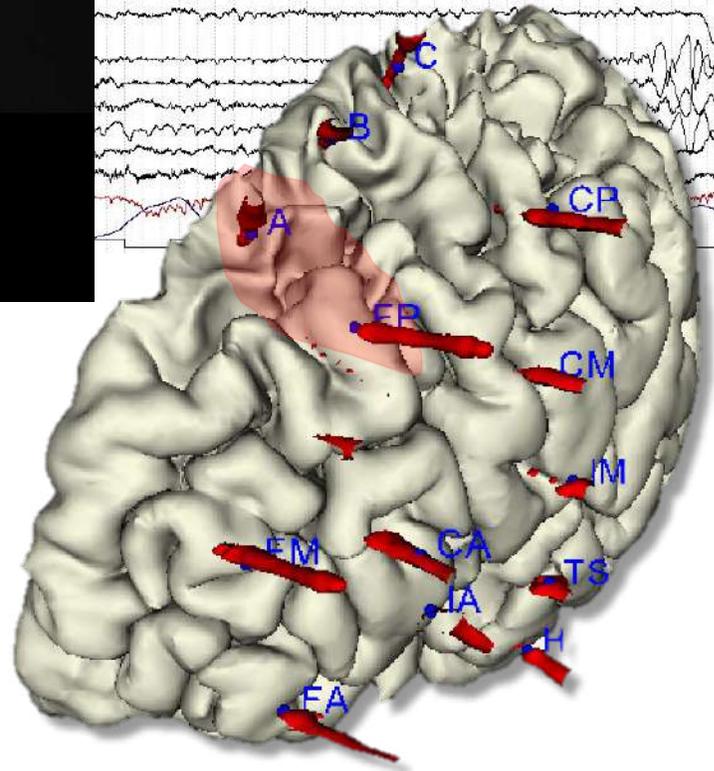
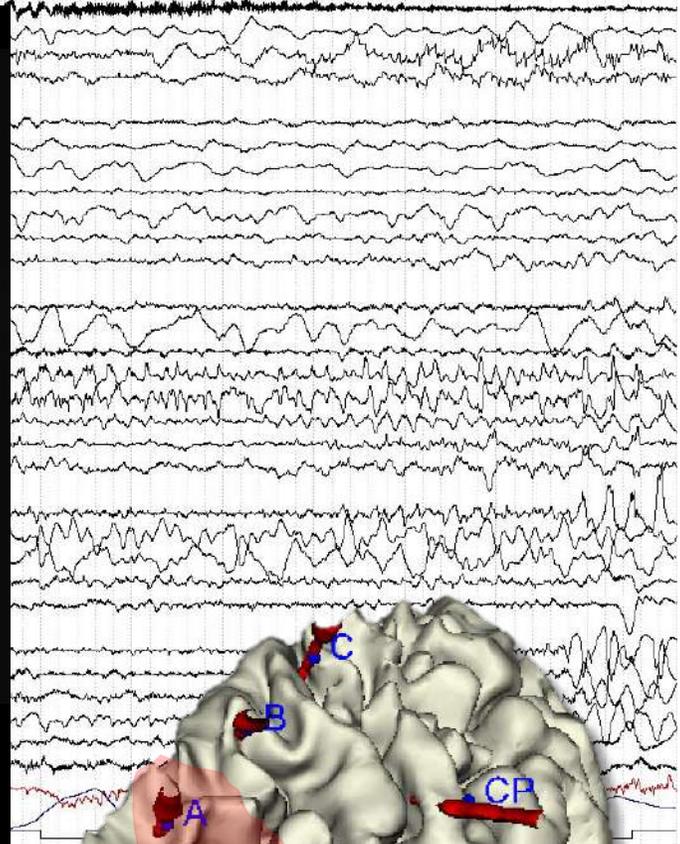
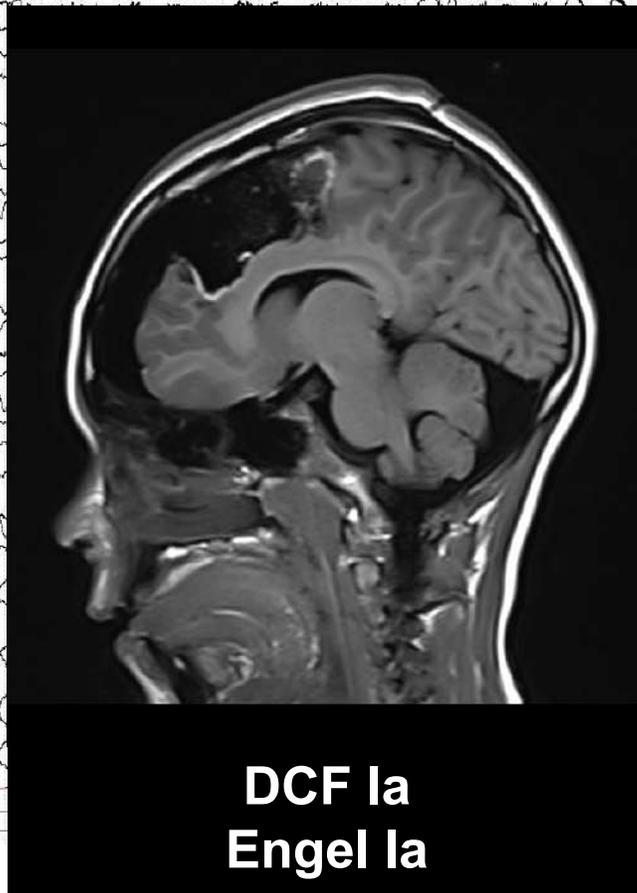
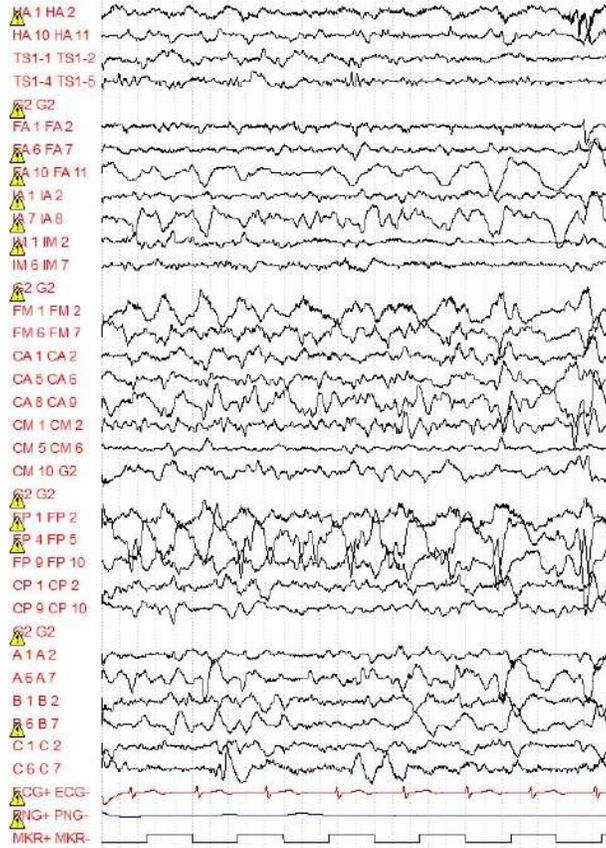


COERENZA
PET/DCF
CORRELAZIONE
PET/ZE

Chassoux, 2012







Zona lesionale

Zona irritativa

Zona epilettogena

Dieta Chetogena

Rimozione dei carboidrati
dalla dieta

Diminuzione della
disponibilità di glucosio

Aumento del rilascio di FFA
da parte degli adipociti

Aumento dell'utilizzo dei FFA
da parte del fegato

Aumento della produzione di corpi
chetonici da parte del fegato



Dieta
Chetogena

- **1. Sindromi epilettiche dell'infanzia e dell'adolescenza**
 - **Sindrome di Dravet** (mutazioni SCN1A)
 - **Sindrome di Lennox-Gastaut**
 - **Epilessie miocloniche progressive**
 - **Epilessie focali farmaco-resistenti in età pediatrica**
 - **Sindrome di Doose** (epilessia mioclonica-atonica)
 - **Epilessie da mutazioni genetiche specifiche** (es. SLC2A1, ALDH7A1, POLG, etc.)

- **2. Deficit del trasportatore del glucosio (GLUT1-DS)**
 - La dieta chetogenica è il trattamento di prima scelta per questa condizione genetica (mutazioni del gene SLC2A1), in quanto fornisce corpi chetonici come alternativa energetica al glucosio, che non riesce a essere trasportato efficacemente nel cervello.

GLUT1 deficiency syndrome

- GLUT1 è un trasportatore di membrana che facilita il trasporto del glucosio attraverso la barriera emato-encefalica.
- Un difetto di GLUT1 (gene SLC2A1, OMIM 606777) provoca una carenza cerebrale di glucosio, la principale fonte di energia per il metabolismo cerebrale, e una bassa concentrazione di glucosio nel liquido cerebrospinale (CSF).

Epilepsia, 53(9):1503–1510, 2012
doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03592.x

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Glucose transporter type I deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes

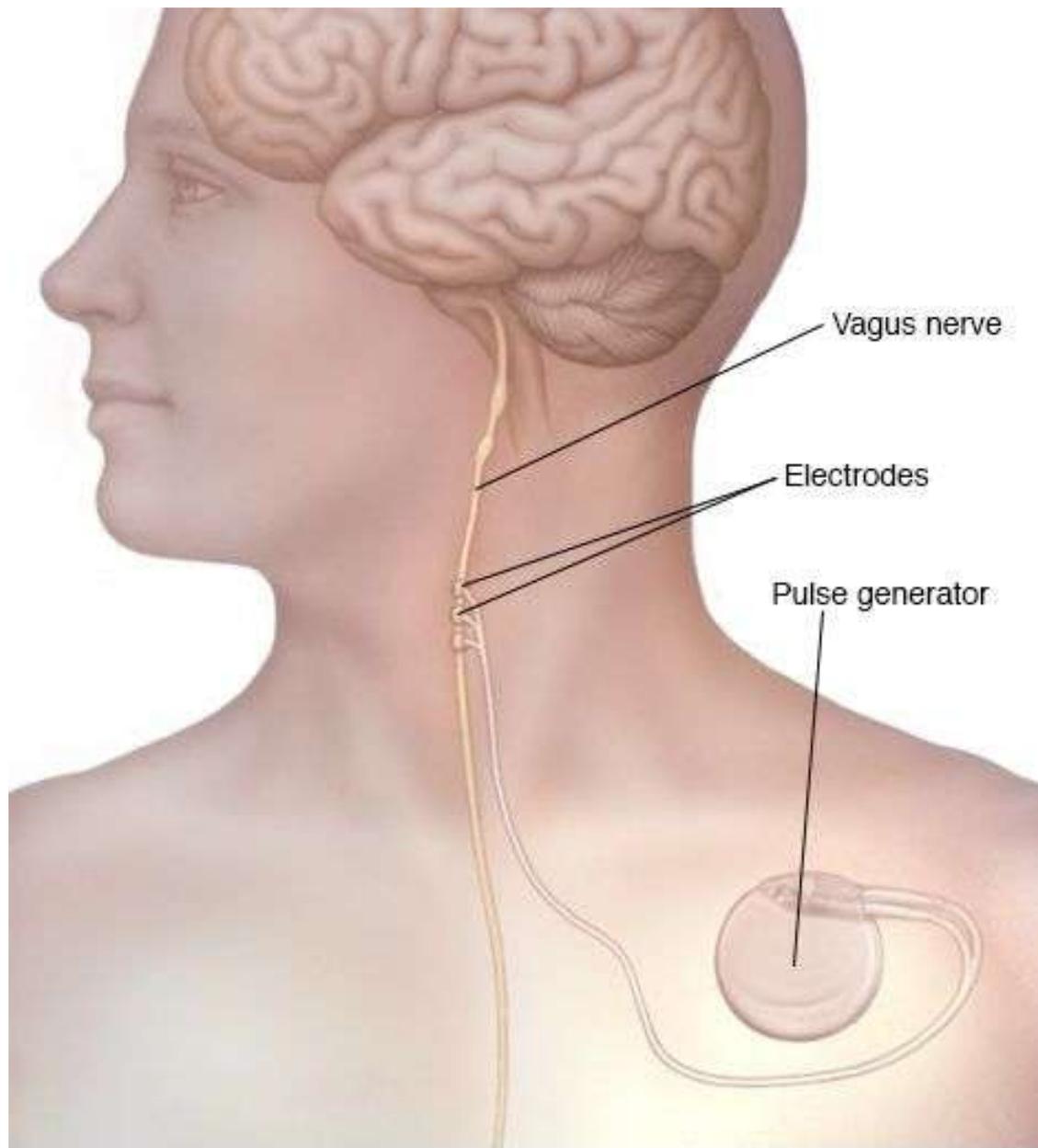
*Amanda W. Pong, †Brianna R. Geary, ‡Kris M. Engelstad, §Ashwini Natarajan, ‡Hong Yang, and *†¶Darryl C. De Vivo

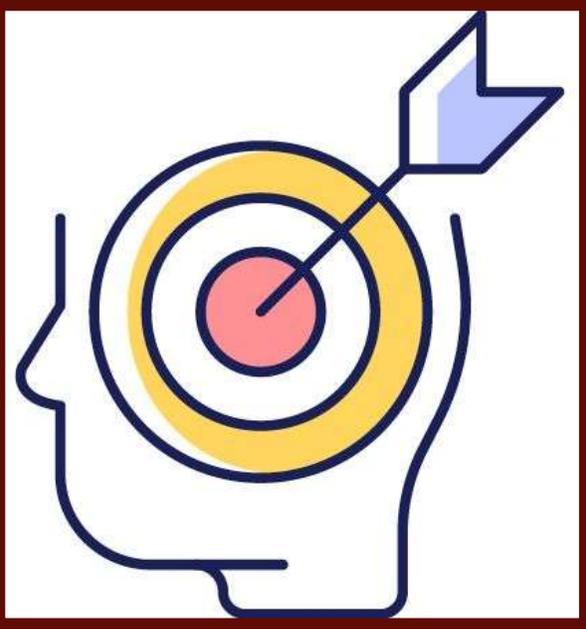
Stimolatore del Nervo Vago



La stimolazione del nervo vago, o VNS (dall'inglese Vagus Nerve Stimulation) è un tipo di trattamento approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) e praticato per curare l'epilessia farmaco-resistente

È indicata a tutti i pazienti epilettici che non risultano ottenere benefici dalle terapie farmacologiche convenzionali.





Targeting dei difetti genetici

Targeting dell'mRNA

Terapie mirate direttamente alla disfunzione proteica

Risposta riconosciuta in alcune condizioni genetiche a determinati ASM, non basata sul meccanismo d'azione

Risposta riconosciuta a determinati farmaci anti-sequestro (ASM) in specifici tipi di epilessia

Terapie di sostituzione genica, editing del DNA

Terapie con oligonucleotidi antisenso (ASO), approcci CRISPR

Everolimus nella sclerosi tuberosa (TSC), bloccanti dei canali del sodio nelle canalopatie, vitamina B6 in ALDH7A1

CBD, fenfluramina, stiripentolo, valproato e clobazam nella sindrome di Dravet (SCN1A)

Etosuccimide nelle crisi di assenza, steroidi/vigabatrin negli spasmi epilettici

Livelli di medicina di precisione

Progress report on new medications for seizures and epilepsy: A summary of the 17th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XVII). II. Drugs in more advanced clinical development

Meir Bialer¹ | Svein I. Johannessen^{2,3,4} | Matthias J. Koepp⁵ |
Emilio Perucca^{6,7} | Piero Perucca^{6,7,8,9,10} | Torbjörn Tomson¹¹ | H. Steve White¹²

- Bexicaserin (LP352)
- Carisbamate
- Radiprodil
- Azetukalner (XEN1101)
- Soticlestat (TAK- 935)
- STK- 001

Progress report on new medications for seizures and epilepsy: A summary of the 17th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XVII). I. Drugs in preclinical and early clinical development

Meir Bialer¹ | Svein I. Johannessen^{2,3,4} | Matthias J. Koepp⁵ | Emilio Perucca^{6,7} |
Piero Perucca^{6,7,8,9,10} | Torbjörn Tomson¹¹ | H. Steve White¹²

- AMT-260
- BHV-7000
- ETX101
- GAO-3-02
- LRP-661
- OV329
- PRAX- 628
- RAP-219
- Rozanolixizumab

Bexicaserin

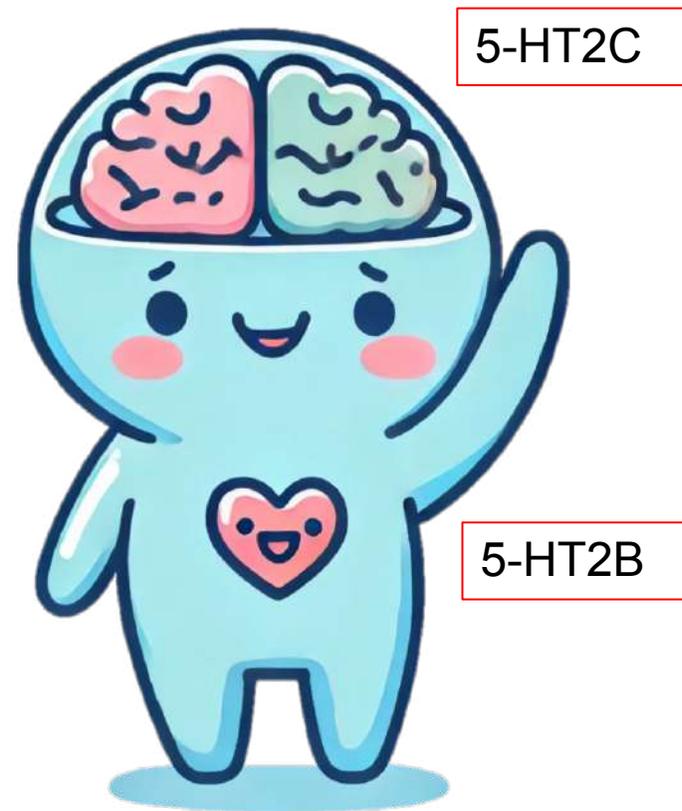
Bexicaserin (LP352) è un superagonista selettivo del recettore 5-HT_{2C} attualmente in fase di sviluppo per il trattamento delle crisi epilettiche associate alle encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche (DEE) nei pazienti pediatrici e adulti

Dati positivi preliminari di fase 1b/2a sono stati riportati a gennaio 2024, e sono attualmente in corso i preparativi per un programma di fase 3

Bexicaserin è un agonista potente e selettivo del recettore 5-HT_{2C}, progettato per legarsi e attivare selettivamente il recettore 5-HT_{2C}, evitando l'attivazione dei recettori 5-HT_{2B} e 5-HT_{2A}

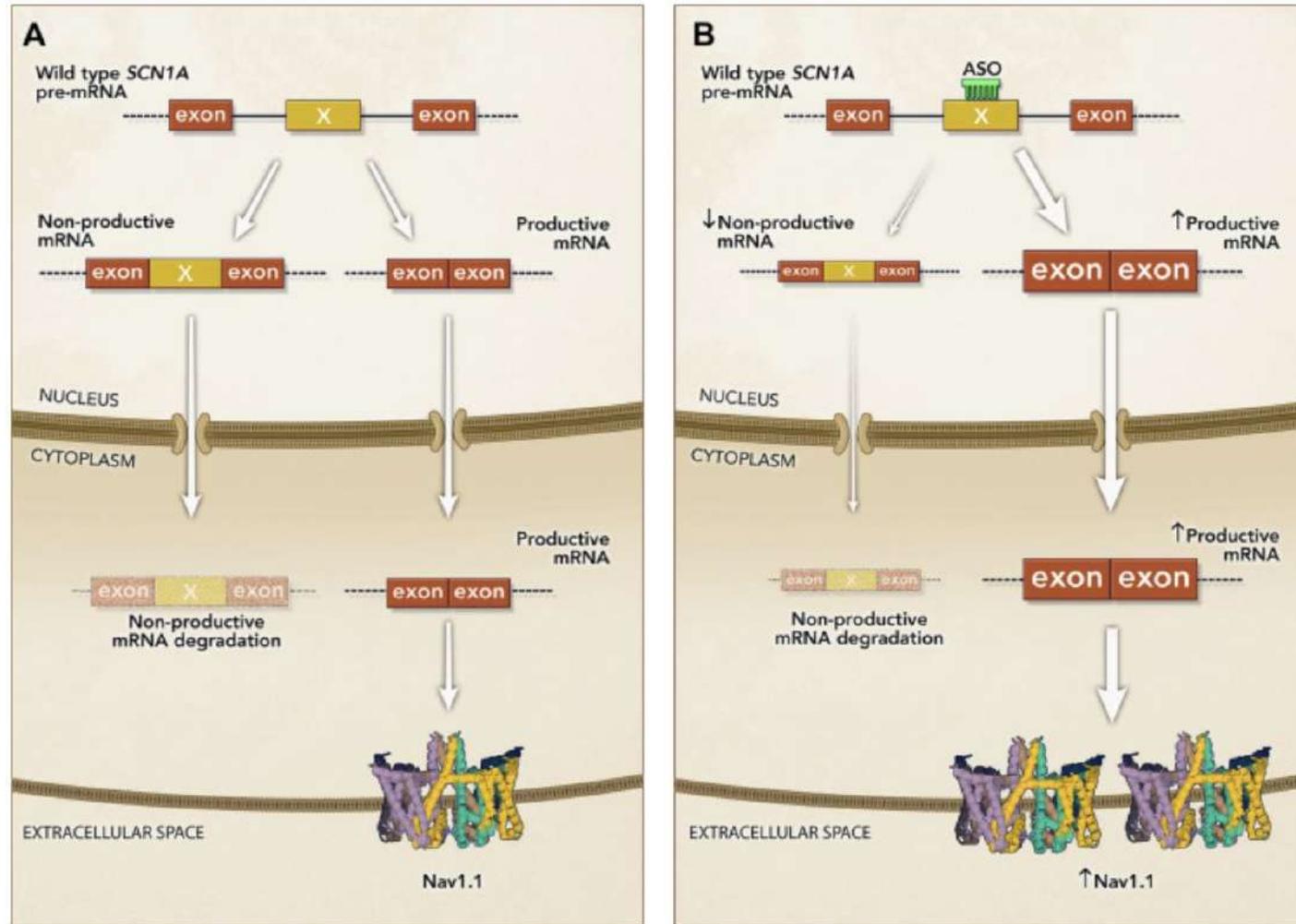
Recettori 5-HT e Aree di Azione

- **5-HT_{2C}**: Sistema nervoso centrale, gastrointestinale
- **5-HT_{2B}**: Cardiaco, polmonare
- **5-HT_{2A}**: Psichiatrico



STK- 001 (Zorevunersen)

Upregulating Nav1.1 protein may restore fully functioning neurons and thereby prevent seizures and reduce comorbidities in patients with DS.



Grazie per l'attenzione
