

Epilessia grave nel bambino: il ruolo del trattamento chirurgico

RENZO GUERRINI¹, FLAVIO GIORDANO², LORENZO GENITORI², CARMEN BARBA³

¹UOC di Neurologia Pediatrica, AOU Meyer e Università di Firenze; ²UOC di Neurochirurgia Pediatrica,

³UOC di Neurologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze

Indicazioni semplici e precise per condizioni rare, certamente alquanto specialistiche, ma che il pediatra generalista incontra, e deve conoscere.

L'epilessia è una condizione caratterizzata dal ripetersi di crisi epilettiche e, in un certo numero di individui, dalle conseguenze cognitive, psicologiche, comportamentali e sociali che le crisi stesse, le numerose anomalie elettrografiche, il trattamento farmacologico, possono in varia proporzione determinare. Si calcola che, nel mondo, circa 10,5 milioni di bambini di età inferiore ai 15 anni presentano una epilessia attiva, pari al 25% dell'intera popolazione mondiale con epilessia¹. Nei Paesi industrializzati l'incidenza annuale dell'epilessia in età pediatrica è di 41-50 bambini su 100.000, con un picco nel primo anno di vita. Il trattamento di prima scelta è rappresentato dai farmaci antiepilettici, che tuttavia possono risultare inefficaci in circa 1/3 dei pazienti. Se si considera unicamente la popolazione pediatrica, dal 9% al 24% dei bambini con epilessia di nuova insorgenza possono continuare a presentare crisi nonostante la corretta somministrazione di un trattamento farmacologico adeguato². In questi bambini e in quelli in cui una riduzione o un controllo delle crisi si ottengono solo al costo di una terapia con gravosi effetti collaterali, un'opzione terapeutica alternativa può essere rappresentata dalla chirurgia dell'epilessia.

L'intervento chirurgico rimuove la "zona epilettogena", ossia la zona del cervello necessaria e sufficiente a generare le crisi epilettiche. La zona epilettogena è un concetto più che una en-

SEVERE EPILEPSY IN CHILDREN: THE ROLE OF SURGICAL TREATMENT

(*Medico e Bambino* 2012;31:240-243)

Key words

Epilepsy surgery, Cognitive development, Prognosis, Drug-resistant seizures

Summary

Epilepsy surgery represents an effective and safe treatment option in children with drug-resistant seizures. The indications for epilepsy surgery are the following: a) pharmacoresistance; b) severe epilepsy and possible disturbances in cognitive functions and behaviour; c) delineation of a single, well delimited and surgically approachable epileptogenic zone. Etiology and syndromes amenable to surgery are much more heterogeneous in children than in adults. The rates of seizure freedom after surgery in children range from 60% to 80%. Early surgical intervention may have a beneficial effect on cognitive performances and behaviour. Factors predicting a favourable outcome in paediatric epilepsy include a single lesion on MRI, especially in the temporal lobe and complete resection of the lesional area and the epileptogenic zone. Children with drug-resistant seizures should be referred to paediatric epilepsy centers with dedicated expertise in presurgical evaluation as soon as possible in order to identify the best surgical candidates and define the optimal timing for surgery.

tità anatomica in quanto i circuiti coinvolti nella genesi delle crisi hanno rapporti non sempre ovvi con l'eventuale lesione anatomica sottostante. Per questa ragione sono spesso necessari studi preoperatori molto approfonditi. Tuttavia, una volta definita e rimossa la zona epilettogena, la scomparsa delle crisi può essere ottenuta in una percentuale di bambini che varia dal 60% all'80% nelle varie casistiche³. Fattori prognostici positivi in termini di scomparsa delle crisi sono: presenza di una lesione unica alla RM cerebrale; crisi con origine dal lobo temporale; resezione completa della lesione e dell'area epilettogena; assenza di crisi tonico-cloniche generalizzate⁴ (Tabella I).

Anche se nella maggioranza dei candidati alla chirurgia l'età di esordio delle crisi è inferiore ai 2 anni, si calcola che solo il 29% dei bambini suscettibili di intervento vengono operati entro i 2 anni dall'esordio delle crisi⁵. Le cause di tale ritardo sono molteplici e spesso derivano dalla mancanza di informazione da parte del medico; la tendenza a usare tutti i farmaci antiepilettici disponibili; il verificarsi nell'infanzia di prolungati periodi di remissione che inducono a rimandare il momento dell'intervento; il timore di possibili deficit aggiuntivi secondari all'intervento stesso; la mancanza di dati certi circa la possibilità di un miglioramento cognitivo dopo la scomparsa delle crisi.

SELEZIONE DEI CANDIDATI ALLA CHIRURGIA DELL'EPILESSIA

Indicazioni alla chirurgia dell'epilessia in età pediatrica³

1. Farmacoresistenza
2. Gravità dell'epilessia
3. Identificazione di una zona epilettogena unica, ben delimitata e aggredibile chirurgicamente
4. Possibile deterioramento cognitivo conseguente alle crisi farmacoresistenti

Possibili fattori predittivi di outcome chirurgico favorevole^{3,4}

1. Chirurgia del lobo temporale
2. Presenza di una lesione unica alla RM cerebrale
3. Assenza di crisi tonico-cloniche generalizzate prima dell'intervento chirurgico

Possibili fattori predittivi di outcome chirurgico sfavorevole³

1. Resezione incompleta della lesione e della zona epilettogena
2. Assenza di lesioni evidenziabili alla RM
3. Dati anatomo-elettroclinici non congruenti

Tabella I

SELEZIONE DEI CANDIDATI ALLA CHIRURGIA DELL'EPILESSIA

Le indicazioni alla chirurgia dell'epilessia sono: a) la farmacoresistenza delle crisi; b) la gravità dell'epilessia e il suo impatto sulle funzioni cognitive e sul comportamento; c) la possibilità di caratterizzare una zona epilettogena unica, ben delimitata e aggredibile chirurgicamente.

Non esiste una definizione universalmente accettata di farmacoresistenza. Recentemente l'ILAE (*International League Against Epilepsy*) ha proposto che l'epilessia sia definita farmacoresistente sulla base dell'inefficacia nell'ottenere il controllo delle crisi di due farmaci antiepilettici ben tollerati, scelti e utilizzati in modo appropriato⁶. Si tratta chiaramente di una definizione arbitraria come lo sarebbe ogni altra definizione alternativa. In ambito pediatrico non sono state identificate né una durata minima dell'epilessia né un'età minima per definire un paziente farmacoresistente⁷. In caso di inefficacia di due farmaci scelti e usati in modo adeguato il bambino dovrebbe essere indirizzato a un centro specializzato per iniziare un bilancio prechirurgico³.

La valutazione della gravità dell'epilessia deve tenere conto di vari aspetti: frequenza delle crisi; durata delle crisi e della fase post-critica; eventuale generalizzazione secondaria; presenza di

crisi in grappoli o stati di male; rischio di cadute con conseguenti traumatismi; livello globale di disabilità prodotto dallo stato di malattia.

Un ulteriore fattore che può condizionare la scelta dell'opzione chirurgica è il rischio di deterioramento cognitivo associato all'epilessia farmacoresistente, specialmente se a esordio precoce⁸. Lo sviluppo psicomotorio del bambino può essere compromesso tanto dalla persistenza delle crisi di per sé quanto dalla necessità di effettuare una politerapia antiepilettica³. I bambini con epilessia farmacoresistente possono sviluppare disturbi comportamentali e deficit cognitivi specifici o globali con conseguenti difficoltà scolastiche e compromissione della qualità della vita. Tra i possibili fattori di rischio di compromissione cognitiva, un ruolo cruciale è rivestito dalla durata della malattia e dall'età di esordio delle crisi⁹.

Infine, è fondamentale poter effettuare una resezione completa della zona epilettogena senza produrre deficit inaccettabili. Un accurato bilancio costi-benefici deve considerare la gravità dell'epilessia e il carico farmacologico in relazione all'eventuale deficit che la chirurgia potrebbe produrre. Chiaramente, il rischio di deficit post-operatorio sarà più elevato in caso di coinvolgimento di aree sede di funzioni corticali superiori come quelle motorie o del linguaggio; in caso di resezioni estese che coinvolgono più di un

lobo cerebrale o in caso di sindromi che di per sé possono comportare una compromissione neurologica (ad esempio la sclerosi tuberosa). Bisogna tuttavia considerare che il cervello del bambino ha una notevole potenzialità di riorganizzazione delle funzioni corticali dopo un danno o dopo la chirurgia, un fenomeno unico e complesso che è critico per la programmazione dell'intervento. La chirurgia dell'epilessia effettuata precocemente si associa a una minore morbilità e a un recupero più rapido e completo di un eventuale deficit post-chirurgico, anche in caso di resezioni estese, poiché la plasticità neuronale è maggiore nel bambino più piccolo¹⁰.

BILANCIO PRECHIRURGICO

I bambini con epilessia farmacoresistente dovrebbero essere indirizzati tempestivamente a centri specializzati nella valutazione prechirurgica^{3,7}. L'indicazione al trattamento chirurgico viene stabilita dopo un accurato bilancio che includa: storia clinica, esame clinico, valutazione neuropsicologica, esame video-EEG, RM encefalo ad alto campo, eventuale RM funzionale (*Tabella II*). La storia clinica serve a definire i segni e sintomi che si accompagnano alle crisi e a documentare l'evoluzione della malattia. L'esame clinico evidenzia eventuali deficit neurologici. La valutazione neuropsicologica definisce il livello cognitivo e i deficit specifici che possono orientare verso l'area di origine delle crisi, aiutando inoltre a predire il rischio di deficit aggraviati dopo l'intervento. La RM encefalo evidenzia eventuali lesioni cere-

BILANCIO PRECHIRURGICO

- Storia clinica
- Esame clinico
- Valutazione neuropsicologica
- Esame video-EEG
- RM encefalo ad alto campo
- Eventuale RM funzionale per mappaggio di aree eloquenti
- Eventuali indagini invasive

Tabella II

brali e può dare anche indicazioni sulla loro natura. Sebbene la chirurgia dell'epilessia sia realizzabile anche in assenza di lesioni evidenziate alla RM cerebrale, sono quasi sempre necessarie in questi casi metodiche invasive e vi è una minore percentuale di successo. L'esame video-EEG ha come obiettivo principale la registrazione delle crisi. La correlazione tra modificazioni EEG e manifestazioni cliniche permette di formulare un'ipotesi sulla zona di origine delle crisi che va poi messa in relazione con la lesione eventualmente evidenziata alla RM. Nel caso in cui la zona epilettogena sia prospiciente alle aree eloquenti, la RM funzionale può essere di notevole aiuto nel fornire indicazioni sui rapporti topografici fra lesione e zone corticali depositarie di importanti funzioni, ma è realizzabile solo nei bambini più grandi e collaboranti. Nei pazienti in cui il bilancio chirurgico non invasivo non è sufficiente a identificare la zona epilettogena oppure nei casi in cui non vi è una lesione chiaramente evidenziabile, si può ricorrere a metodiche invasive di registrazione EEG, con elettrodi subdurali o di profondità che esplorano direttamente le strutture cerebrali che, sulla base dei dati clinici, di imaging e con EEG di superficie, sono ipotizzate essere coinvolte nelle crisi.

EZIOLOGIA E SINDROMI SUSCETTIBILI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO

Le epilessie gravi del bambino hanno una eziologia molto eterogenea, ma alcune cause sono chiaramente prevalenti fra i soggetti suscettibili di trattamento chirurgico, in ragione della gravità del quadro associato e delle loro caratteristiche anatomiche che le rendono ben visibili alla RM e più facilmente operabili (*Tabella III*). La semiologia delle crisi nel bambino è variabile e non sempre riconducibile alle caratteristiche osservate nell'adulto. Epilessie focali o multilobari possono ad esempio manifestarsi con fenomeni clinici stereotipati (per esempio spasmi epilettici o manifestazioni di arresto del contatto e del movimento - "crisi ipomotorie"), che non danno indica-

EZIOLOGIA E SINDROMI SUSCETTIBILI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO

Eziologia	% di pazienti operati nelle serie più numerose	% di pazienti liberi da crisi dopo chirurgia
Displasie corticali focali ^{3,5}	32,4%	60-75%
Tumori ^{3,5}	19,1%	62-86%
Sclerosi tuberosa ¹¹	5,1%	57-75%
Sclerosi temporale mesiale ^{3,5}	6,5%	58-78%
Emimegalencefalia ¹²	10%	57% dopo emisferectomia
Amartoma ipotalamico ¹³	3,6%	52-66%
Sindrome di Sturge-Weber ^{3,5}	2,9%	50-100%
Sindrome di Rasmussen ^{3,5}	2,7%	62-85% dopo emisferotomia/emisferectomia
Trauma/stroke ^{3,5,12}	6,5%	Fino a 75% dopo emisferotomia

Tabella III

zioni utili per la identificazione di una zona precisa di origine delle crisi. Nel bambino è difficile o quasi impossibile definire le sensazioni soggettive che possono precedere le crisi. Inoltre, anche in caso di epilessia focale si possono osservare anomalie EEG intercritiche su più aree cerebrali.

L'eziologia e le sindromi più frequentemente osservate nelle serie chirurgiche pediatriche sono riassunte nella *Tabella III*.

PROCEDURE CHIRURGICHE

Le procedure chirurgiche utilizzate sono in parte condizionate dal substrato eziologico⁵. Le lobectomie temporali sono più spesso praticate per tumori, displasie corticali e sclerosi dell'ippocampo mentre lobectomie frontali, emisferectomie e resezioni multilobari sono più spesso usate nelle displasie corticali. Le eziologie di più frequente riscontro nei bambini di età inferiore ai 4 anni sono le displasie corticali multilobari, le emimegalencefalie e la sclerosi tuberosa. Per queste forme l'unico approccio proponibile è la resezione multilobare o l'emisferectomia/emisferotomia. In questi casi è spesso necessario ricorrere a indagini invasive al fine di definire l'estensione della resezione e il rapporto tra lesione, zona epilettogena e aree cerebrali eloquenti. Le resezioni ampie sono ovviamente associate a un elevato rischio di deficit aggiuntivi, in particolare a livello motorio e di cam-

po visivo. Il loro uso si giustifica in condizioni di gravità del quadro clinico o di importante compromissione cognitiva o preesistente emiparesi.

Nei casi non suscettibili di chirurgia ablativa si può ricorrere alla chirurgia palliativa che ha come obiettivo il solo miglioramento del quadro epilettologico. La procedura più utilizzata è la callosotomia anteriore, ossia la disconnessione della parte anteriore del corpo calloso che può risultare efficace in alcuni tipi di crisi con caduta.

CASO CLINICO

D.B. è un bambino di 5 anni con familiarità per epilessia in linea materna. La gestazione e il parto si sono svolti regolarmente. All'età di 7 giorni il bambino ha presentato un primo episodio critico di breve durata, caratterizzato da iporeattività e clonie palpebrali. Le crisi si sono rapidamente intensificate in frequenza diventando pluriquotidiane e farmaco-resistenti. All'età di 6 mesi sono comparsi anche spasmi. Alla prima osservazione presso il nostro reparto, all'età di 3 anni, il bambino presentava crisi pluriquotidiane caratterizzate da grido, irrigidimento di tutto il corpo prevalente a destra, quindi ipotonia e aresponsività. Le valutazioni cognitive hanno evidenziato un grave ritardo. EEG ripetuti hanno mostrato anomalie parossistiche in regione temporale sinistra (*Figura 1*); una precedente RM dell'encefalo era risultata negativa.

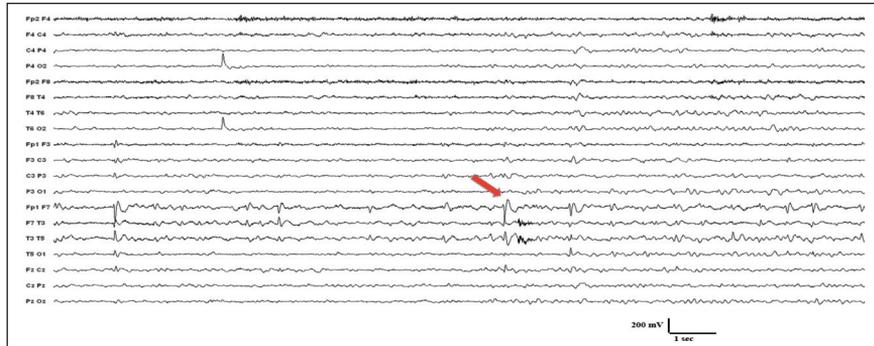


Figura 1. EEG intercritico: in addormentamento si evidenziano punte sulle regioni temporali di sinistra, in opposizione di fase sull'elettrodo F7 ed equipotenzialità in T3 (freccia rossa).

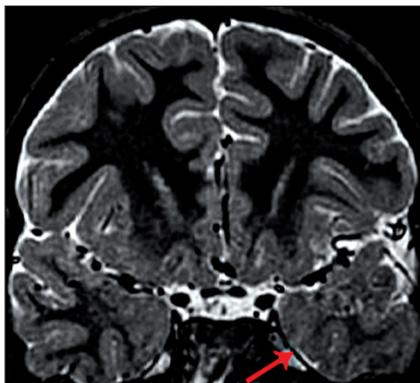


Figura 2. RM encefalo, sequenze in T1: si evidenzia un'alterazione di segnale nella porzione mesiale del lobo temporale di sinistra con ispessimento della sostanza grigia, riduzione della sostanza bianca e perdita del normale contrasto nel margine fra sostanza bianca e sostanza grigia (freccia rossa).

Il bambino è stato sottoposto a bilancio prechirurgico presso la nostra Clinica.

- **Esame clinico:** atteggiamento oppositorio, linguaggio estremamente povero e preferenziale utilizzo degli arti di sinistra.
- **Monitoraggio video-EEG:** punte e punta-onde subcontinue sulle regioni temporali di sinistra (Figura 1); registrata una crisi a esordio temporale sinistro.
- **RM encefalo:** alterazione di segnale e perdita di intensità di contrasto fra sostanza bianca e sostanza grigia a livello del lobo temporale di sinistra (Figura 2).
- **Valutazione neuropsicologica:** grave ritardo cognitivo, disturbo dell'attenzione e del comportamento.

Data la concordanza tra la zona di origine delle crisi e la lesione evidenziata alla RM in regione temporale sinistra, il bambino è stato sottoposto a lobectomia

temporale sinistra. L'esame istologico ha evidenziato una displasia corticale focale tipo IIB, con perdita della laminazione corticale e presenza di neuroni dismorfici e aberranti, con significato malformativo e non neoplastico.

Il paziente è libero da crisi a distanza di 16 mesi dall'intervento; è migliorato sul piano cognitivo (soprattutto sul versante linguistico) e comportamentale. Persiste un disturbo di attenzione. È stata semplificata la terapia farmacologica, con passaggio in monoterapia. Questa osservazione dimostra come una chirurgia effettuata in età infantile, se efficace nel controllo delle crisi, possa determinare un notevole miglioramento anche sul piano cognitivo e comportamentale.

Indirizzo per corrispondenza:

Renzo Guerrini
e-mail: r.guerrini@meyer.it

Bibliografia

1. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367:499-524.
2. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006;60:73-9.
3. Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, Mikati MA. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:102-14.
4. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008; 7:525-37.
5. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern BW; ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Task force. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008;49:146-55.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Com-

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Le indicazioni all'intervento chirurgico nell'epilessia del bambino sono: la farmacoresistenza, la gravità dell'epilessia e il suo impatto sulla funzione cognitiva e la possibilità di caratterizzazione e localizzazione di una zona epilettogena unica, ben limitata, aggredibile chirurgicamente.
- ❑ L'intervento chirurgico per la rimozione della zona epilettogena risolve nel 60-80% i casi di epilessia resistenti alla terapia medica.
- ❑ La chirurgia effettuata precocemente si associa a una morbilità minore e a un recupero più rapido e completo dell'eventuale deficit post-operatorio, anche in caso di resezioni estese.
- ❑ La RM e la RM funzionale per il mappaggio di aree eloquenti sono utili per individuare e delimitare al meglio possibile le zone da asportare. Metodiche più invasive di registrazione EEG con elettrodi subdurali o di profondità possono eventualmente essere necessarie.
- ❑ Le eziologie più frequenti nelle serie chirurgiche pediatriche sono le displasie corticali focali e i tumori; seguono le emimegalencefalie, la sclerosi temporale mesiale, la sclerosi tuberosa. Altre indicazioni pesano ciascuna per meno del 5%.

mission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.

7. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. International League against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006;47:952-9.
8. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005;46: 561-7.
9. Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S, et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001;42:268-74.
10. Benifla M, Sala F Jr, Jane J, et al. Neurosurgical management of intractable rolandic epilepsy in children: role of resection in eloquent cortex. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4:199-216.
11. Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia* 2007;48: 1477-84.
12. Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C, et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* 2005;64:746-50.
13. Rosenfeld JV. The evolution of treatment for hypothalamic hamartoma: a personal odyssey. *Neurosurg Focus* 2011;30:E1.