

EPILESSIA: SFIDE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

A cura del Prof. Angelo Labate^{1,2}, a nome del Gruppo di Studio Epilessia della Società Italiana di Neurologia.

1. UO di Neurofisiopatologia e Disturbi del Movimento, Università di Messina, Messina, Italia.
2. Centro Regionale per l'Epilessia, Università di Messina, Messina, Italia.

INTRODUZIONE

L'epilessia è un disturbo neurologico cronico che colpisce oltre 50 milioni di persone in tutto il mondo, caratterizzato dalla ricorrenza di eventi parossistici, le crisi epilettiche, generalmente di breve durata, da pochi secondi ad alcuni minuti. La parola epilessia deriva infatti dal greco "ἐπιλαμβάνειν", il cui significato è "essere sopraffatti, colti di sorpresa. Le crisi epilettiche possono manifestarsi con alterazione dello stato di coscienza e/o movimenti involontari e si distinguono in crisi focali e crisi generalizzate (1,2). Esse, infatti, possono manifestarsi in maniera estremamente eterogenea in base alla sede di origine dell'eccessiva scarica neuronale. Le cause dell'epilessia sono numerose e varie. Tra le più comuni si annoverano, traumi cranici, ictus cerebrali, encefaliti, neoplasie cerebrali, alterazioni genetiche e patologie di natura infiammatoria. Nonostante i progressi nella ricerca, circa il 30-40% dei casi di epilessia rimane tuttora privo di una causa identificabile.

Le crisi epilettiche tendono a ripetersi con frequenza variabile nel tempo, conferendo alla malattia il carattere di cronicità.

In Italia si stima che circa 600.000 persone siano affette da epilessia, di cui circa 22.000, ovvero circa un terzo, presentano forme focali farmaco-resistenti.

I criteri diagnostici per l'epilessia sono stati definiti nel 2014 dalla International League Against Epilepsy (ILAE) e prevedono che la diagnosi possa essere posta in presenza di una delle seguenti condizioni (3):

- Due o più crisi epilettiche non provocate (o riflesse) che si verificano a distanza di oltre 24 ore l'una dall'altra.

- Una singola crisi epilettica non provocata (o riflessa) associata a una probabilità di recidiva pari o superiore al 60% nei successivi 10 anni, analoga al rischio di recidiva dopo due crisi.
- Diagnosi di una sindrome epilettica specifica.

Data la complessità diagnostica dell'epilessia, la classificazione proposta dalla ILAE si è evoluta nel tempo in un sistema multilivello. Questo approccio consente ai clinici di formulare diagnosi più precise e di impostare trattamenti maggiormente personalizzati. Il sistema prevede inizialmente la classificazione del tipo di crisi epilettica, seguita dalla definizione della tipologia di epilessia, fino ad arrivare, nei casi in cui sia possibile, alla diagnosi di una specifica sindrome epilettica.

L'ultimissima classificazione (4), risalente all'aprile del 2025, ha inoltre introdotto sei modifiche principali rispetto alla precedente del 2017 (5):

- Il termine "onset" è stato rimosso dalle denominazioni delle quattro principali classi di crisi epilettiche.
- È stata introdotta una distinzione tra classificatori e descrittori: i classificatori riflettono categorie biologiche con implicazioni dirette sulla gestione clinica, mentre i descrittori caratterizzano specifiche caratteristiche all'interno di un tipo di crisi.
- Il termine "coscienza" ha sostituito "consapevolezza" come classificatore. La coscienza è definita operativamente considerando sia la consapevolezza sia la capacità di risposta.
- La dicotomia motorio vs. non motorio è stata sostituita dalla distinzione tra manifestazioni osservabili e non osservabili.
- Le crisi epilettiche vengono ora descritte secondo la sequenza cronologica di segni e sintomi, piuttosto che basarsi esclusivamente sul primo segno clinico.
- Il miocloni negativo epilettico è stato riconosciuto come una tipologia specifica di crisi.

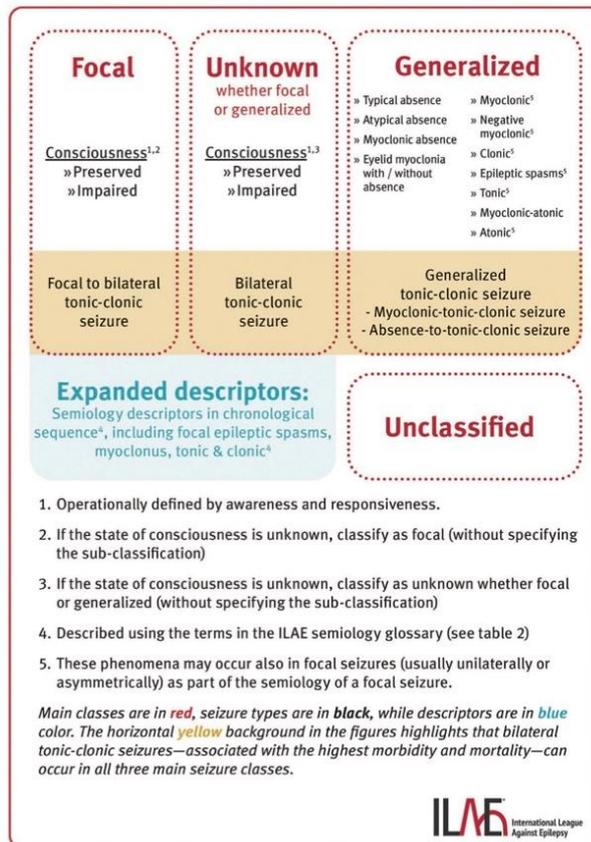


FIGURE 1 Expanded version of the updated seizure classification-

La diagnosi dell'epilessia si basa sulla valutazione clinica, elettrofisiologica (tramite l'elettroencefalogramma associata alla registrazione video, se possibile anche prolungata), e radiologica mediante l'utilizzo della risonanza magnetica (MRI). Nel 2020, La Task Force per le Neuroimmagini in seno alla Commissione ILAE per le procedure diagnostiche, in carica dal 2013 al 2017, ha deciso di formulare nuove raccomandazioni riguardanti l'uso della MRI strutturale in epilessia, fornendo il protocollo HARNES-MRI, che associato al postprocessing ha la potenzialità di trasformare una MRI negativa in una MRI positiva, offrendo in tal modo una maggiore possibilità di chirurgia dell'epilessia per molti pazienti. (6)

L'obiettivo principale della terapia nell'epilessia è il raggiungimento della completa libertà dalle crisi senza effetti collaterali clinicamente rilevanti. Questo risultato è ottenibile in oltre due terzi dei pazienti. Una diagnosi accurata delle crisi e, spesso, della sindrome epilettica di appartenenza è una condizione essenziale per guidare scelte terapeutiche efficaci. Un'ampia categoria di pazienti, soprattutto bambini, ma anche adulti (7) classificati come

affetti da condizioni che si risolvono spontaneamente tali da non richiedere generalmente alcuna terapia profilattica. Al contrario, per altre condizioni, come molte sindromi da epilessia generalizzata idiopatica (IGE) o forme focali sintomatiche non candidabili alla chirurgia, il trattamento con farmaci anticrisi può essere necessario a vita. (8, 9)

I pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente, ovvero in cui vi sia stato il fallimento di almeno due farmaci anticrisi utilizzati ai corretti dosaggi (10), potrebbero essere candidati a un intervento di chirurgia dell'epilessia. La maggior parte dei pazienti viene seguita presso centri di riferimento di terzo livello. Tuttavia, nonostante la presenza di numerosi centri specializzati, circa la metà dei pazienti è ancora gestita da neurologi generici, neuropsichiatri infantili, pediatri o medici di medicina generale. Molti pazienti che potrebbero trarre beneficio dalla chirurgia dell'epilessia, infatti, non vengono indirizzati tempestivamente alla valutazione prechirurgica. (11)

1. SFIDE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE ATTUALI

1.1 LE EMERGENZE IN EPILETTOLOGIA

Tra le principali sfide nella gestione dell'epilessia vi sono le situazioni emergenziali, in particolare lo stato epilettico, definito come una crisi prolungata oltre i cinque minuti o il susseguirsi di crisi senza recupero dello stato di coscienza tra un episodio e l'altro. Lo stato epilettico rappresenta un'emergenza neurologica che richiede un trattamento rapido e appropriato per prevenire danni neurologici permanenti e ridurre la mortalità. Nonostante i protocolli terapeutici codificati, la gestione dello stato epilettico rimane complessa, sia per la difficoltà nella diagnosi tempestiva, sia per la variabilità della risposta ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea. Inoltre, l'accesso alle terapie di ultima generazione e ai centri specializzati può essere limitato, contribuendo ad amplificare le disuguaglianze nei tempi e nella qualità dell'intervento. Le ultime linee guida italiane risalgono al 2020 (12). Il neuroimaging, futuri biomarcatori sierici, caratteristiche del trattamento (come il tempo dall'esordio del SE all'inizio della terapia e l'uso di anestetici), la durata del SE, le complicanze insorte durante il SE, nonché caratteristiche cliniche ed EEG nel periodo peri-ictale e post-ictale, appaiono variabili promettenti da includere in futuri modelli per migliorare la qualità e l'affidabilità delle previsioni. In quest'ottica, l'impiego di "big data" e di modelli di machine

learning potrebbe consentire l'integrazione di marcatori prognostici in sistemi di "medicina personalizzata". Infine, la realizzazione di nuovi punteggi prognostici clinico-biologici implementabili in dispositivi elettronici, una volta sviluppati e validati, potrebbe favorirne l'utilizzo nella pratica clinica. (13)

1.2 LA "TRANSITION" IN EPILESSIA

Il termine "transition" indica il passaggio delle cure dal servizio di neuropsichiatria infantile o neurologia pediatrica a quello dell'adulto, un momento particolarmente critico per i giovani pazienti con epilessia. Questo periodo, solitamente collocato tra i 16 e i 18 anni, è associato a numerose sfide cliniche e organizzative. Spesso, i pazienti e le loro famiglie sperimentano un senso di smarrimento dovuto alla perdita del rapporto consolidato con il team pediatrico e alla necessità di adattarsi a un nuovo contesto assistenziale. La gestione della transition richiede protocolli dedicati che garantiscano la continuità delle cure, una comunicazione efficace tra i servizi e un coinvolgimento attivo del paziente per favorire l'autonomia nella gestione della malattia. Si tratta di una fase imprescindibile per garantire una qualità di cura di livello elevato nei giovani con epilessia. La mancata strutturazione di questo percorso può comportare una scarsa aderenza terapeutica, peggioramento del controllo delle crisi e un impatto negativo sul funzionamento cognitivo e comportamentale e dunque sulla qualità di vita. Sebbene l'interesse della comunità scientifica verso il tema della transizione sia cresciuto, nella pratica clinica essa è ancora considerata una questione delicata, in particolare per i neurologi dell'adulto, che richiede un piano d'azione condiviso tra neurologi pediatrici e dell'adulto, preferibilmente attraverso incontri multidisciplinari, oltre a una maggiore formazione dei neurologi adulti sulle epilessie pediatriche. (14)

1.3 LO STIGMA SOCIALE E LE IMPLICAZIONI PSICOLOGICHE

Nonostante i progressi nella conoscenza scientifica, l'epilessia continua a essere gravata da un forte stigma sociale, che si traduce in discriminazione e isolamento per i pazienti. Questo stigma ha profonde ripercussioni psicologiche, contribuendo a elevati livelli di ansia, depressione e bassa autostima. Le implicazioni sono particolarmente rilevanti nei giovani adulti, nei quali l'epilessia può influenzare negativamente il raggiungimento di tappe fondamentali come l'inserimento scolastico, lavorativo e la formazione di relazioni

sociali stabili così come familiari. Gli interventi psicosociali, come programmi di educazione pubblica, la formazione e il supporto psicologico individuale e familiare, sono fondamentali per ridurre lo stigma e migliorare il benessere complessivo dei pazienti. È necessario integrare sistematicamente il supporto psicologico nei percorsi di cura, ponendo attenzione non solo alla gestione clinica delle crisi, ma anche agli aspetti emotivi e relazionali della malattia. Sebbene alcuni studi evidenzino un miglioramento, nel tempo, degli atteggiamenti nei confronti delle persone che convivono con l'epilessia, molto resta ancora da fare per promuovere un cambiamento culturale più profondo e per comprendere appieno la reale entità della discriminazione che queste persone subiscono. (15)

In Italia inoltre da diversi anni ancora non si è riusciti a fare sintesi dei 4 disegni di legge a tutela delle Persone con Epilessia. Il GDS Epilessia della SIN da anni lavora e cerca assieme alle associazioni di pazienti di ottenere una legge definitiva a tutela della persona con epilessia in particolare sostenendo i rimborsi per dosaggi ematici dei farmaci anticrisi, la lotta allo stigma da rinforzare includendo anche l'inserimento in attività ricreative, sport e ludiche; implementare l'impegno per l'assistenza alla persona con epilessia su tutto il territorio nazionale, con particolare attenzione al sud Italia, aumentare i centri per la diagnosi e cura dell'epilessia che a tutt'oggi sono insufficienti, cercando una regolamentazione ad hoc per i piani terapeutici dei farmaci anticrisi che variano tra le regioni creando estremo disagio e difficoltà ai pazienti che non si trovano nelle regioni di residenza.

Di notevole importanza è anche il concetto di "guarigione" dalla malattia che non dovrebbe comprendere solo l'aspetto patologico di malattia ma un ventaglio più ampio di aspetti biologici, esistenziali e dimensioni sociali. (16)

2. RACCOMANDAZIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Nonostante i significativi progressi nella comprensione e nella gestione dell'epilessia, persistono importanti criticità che limitano l'accesso equo a diagnosi precoci, trattamenti efficaci e servizi di supporto adeguati. Alla luce delle sfide emerse, risulta fondamentale delineare strategie operative che favoriscano un miglioramento strutturale dell'assistenza. Un approccio sistemico, orientato alla standardizzazione dei percorsi di cura, alla formazione continua dei professionisti e all'integrazione delle innovazioni tecnologiche,

rappresenta un passaggio imprescindibile per garantire una presa in carico efficace e personalizzata. Di seguito vengono riportate alcune raccomandazioni operative e indicazioni strategiche individuate e attuabili:

- Implementare percorsi diagnostico-terapeutici uniformi (PDTA) su base nazionale, ai fini del miglioramento di servizi come la transition.
- Ampliare l'accesso ai centri di riferimento di terzo livello nei casi di epilessia farmaco-resistente.
- Potenziare la formazione dei medici di medicina generale e dei pediatri.
- Promuovere campagne di sensibilizzazione.
- Favorire l'inclusione di tecnologie digitali e telemedicina per il monitoraggio remoto.
- Incentivare la ricerca traslazionale e l'accesso a trial clinici innovativi.

Tabella 1 – Sintesi delle criticità nella gestione dell'epilessia in Italia, delle raccomandazioni proposte e delle soluzioni operative

| Ambito di intervento | Criticità | Raccomandazioni | Soluzioni |
|--|---|--|---|
| Accesso alle cure | Disparità nell'accesso ai centri specialistici e ai trattamenti avanzati | Rafforzare e uniformare l'accesso ai centri di terzo livello per l'epilessia farmaco-resistente | Creare reti regionali integrate di centri specialistici e semplificare i percorsi di accesso alle cure. |
| Gestione dello stato epilettico | Difficoltà nella gestione tempestiva e appropriata delle emergenze | Implementare protocolli aggiornati e diffondere la formazione continua sui percorsi emergenziali | Sviluppare linee guida nazionali per il trattamento dello stato epilettico e programmi di aggiornamento continuo. |
| Transition nei giovani adulti | Carente strutturazione del percorso di transizione dall'età pediatrica all'età adulta | Sviluppare programmi strutturati di transition con team multidisciplinari e formazione dedicata | Implementare programmi di transition con team dedicati e piani condivisi tra neurologia pediatrica e dell'adulto. |
| Stigma sociale e supporto psicologico | Persistenza di stigma e insufficiente supporto psicologico per pazienti e caregiver | Promuovere campagne di sensibilizzazione e integrare il supporto psicologico nei PDTA | Lanciare campagne di educazione pubblica e integrare il supporto psicologico nei servizi specialistici. |
| Diagnosi precoce e stratificazione del rischio | Diagnosi tardiva e mancanza di strumenti per la stratificazione prognostica | Migliorare i percorsi diagnostici attraverso strumenti predittivi e biomarcatori clinici | Introdurre biomarcatori diagnostici nei PDTA e sviluppare sistemi predittivi per la stratificazione del rischio. |

3. CONCLUSIONI

L'epilessia rappresenta ancora oggi una delle principali sfide per la neurologia, non solo per la complessità della diagnosi e della gestione terapeutica, ma anche per l'impatto sociale e psicologico che comporta. Nonostante i progressi compiuti negli ultimi anni in termini di classificazione, diagnostica avanzata e innovazioni terapeutiche, persistono significative criticità che limitano l'accesso equo alle cure e compromettono la qualità di vita dei pazienti.

Le situazioni emergenziali, la gestione della transizione dall'età pediatrica all'età adulta, e lo stigma sociale associato alla malattia, evidenziano la necessità di un approccio multidisciplinare, integrato e orientato alla persona. La standardizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici, il potenziamento delle reti specialistiche, l'implementazione di programmi educativi rivolti ai pazienti e alla popolazione generale e l'integrazione delle nuove tecnologie digitali e della telemedicina rappresentano strategie fondamentali per migliorare l'assistenza.

È indispensabile, inoltre, investire nella ricerca traslazionale e favorire l'accesso a studi clinici innovativi, al fine di promuovere una medicina sempre più personalizzata. Solo attraverso un impegno sinergico tra istituzioni, società scientifiche, associazioni di pazienti e professionisti sanitari sarà possibile garantire a tutte le persone con epilessia un futuro caratterizzato da migliori opportunità diagnostiche, terapeutiche e sociali.

Bibliografia

1. Epilessia. Istituto Superiore di Sanità; 2019. Online (Accessed June 2022).
2. Mennini FS, Sciattella P, Scortichini M. Socio-economic impact of epilepsy in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2022 Jun 28;9(Suppl 2):10-13. doi: 10.33393/grhta.2022.2427. PMID: 36628126; PMCID: PMC9796602
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24730690.
4. Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Specchio N, Cendes F, Helen Cross J. Updating the ILAE seizure classification. *Epilepsia.* 2025 Apr 22. doi: 10.1111/epi.18399. Epub ahead of print. PMID: 40264360.
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276062; PMCID: PMC5386840.
6. 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 Andrea Bernasconi, Fernando Cendes, William H. Theodore, Ravnoor S. Gill, Paolo Federico, Philippe Ryvlin, Matthias J. Koepp, Robert Edward Hogan, Graeme D. Jackson, Angelo Labate, Anna Elisabetta Vaudano, Ingmar Blümcke, Neda Bernasconi
7. Labate A, Gambardella A, Andermann E, Aguglia U, Cendes F, Berkovic SF, Andermann F. Benign mesial temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011 Apr;7(4):237-40.
8. Mennini FS, Sciattella P, Scortichini M. Socio-economic impact of epilepsy in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2022 Jun 28;9(Suppl 2):10-13. doi: 10.33393/grhta.2022.2427. PMID: 36628126; PMCID: PMC9796602.
9. Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management.* Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing;2005. Chapter4, Principles of Therapy in Epilepsies. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2607/>
10. Guery D, Rheims S. Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021 Jul 12;17:2229-2242. doi: 10.2147/NDT.S256699. PMID: 34285484; PMCID: PMC8286073.
11. Tassi L, Specchio N, Mecarelli O, Tinuper P, Vigevano F, Perucca E. The 50th anniversary of the Italian League against epilepsy (Lega Italiana Contro l'Epilessia). *Epilepsy Behav Rep.* 2022 May 20;19:100553. doi: 10.1016/j.ebr.2022.100553. PMID: 35664663; PMCID: PMC9157453.
12. Minicucci F, Ferlisi M, Brigo F, Mecarelli O, Meletti S, Aguglia U, Michelucci R, Mastrangelo M, Specchio N, Sartori S, Tinuper P. Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2020 Jan;102:106675.

13. Lattanzi S, Trinka E, Brigo F, Meletti S. Clinical scores and clusters for prediction of outcomes in status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2023 Mar;140:109110. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109110. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36758360.
14. Mattioli P, Mancardi MM, Ferrari A, Micalizzi E, Arnaldi D, Pappalardo I, Bisulli F, Pastori C, Mandich P, Nobili L, Darra F, Villani F; Commission on Transition of the Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE). Pitfalls and unmet needs of transition in epilepsy: Understanding the adult neurologist perspective. *Epilepsy Behav.* 2024 Nov;160:110100. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.110100. Epub 2024 Oct 17. PMID: 39423722.
15. Kwon CS, Jacoby A, Ali A, Austin J, Birbeck GL, Braga P, Cross JH, de Boer H, Dua T, Fernandes PT, Fiest KM, Goldstein J, Haut S, Lorenzetti D, Mifsud J, Moshe S, Parko KL, Tripathi M, Wiebe S, Jette N. Systematic review of frequency of felt and enacted stigma in epilepsy and determining factors and attitudes toward persons living with epilepsy-Report from the International League Against Epilepsy Task Force on Stigma in Epilepsy. *Epilepsia.* 2022 Mar;63(3):573-597. doi: 10.1111/epi.17135. Epub 2022 Jan 5. Erratum in: *Epilepsia.* 2022 May;63(5):1283-1284. doi: 10.1111/epi.17219. PMID: 34985782.
16. Di Gennaro G, Tomasini A, Abeni D, Labate A, Di Bonaventura C. The concept of healing in epilepsy: Balancing imagination and pragmatism. *Epilepsy Behav.* 2025 Jul;168:110410.