



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE**

XXIII CICLO

CURRICULUM:  
**NEUROLOGIA E NEUROFISIOLOGIA DELLE FUNZIONI MOTORIE**

COORDINATORE: Prof. S. CAPITANI

**Tesi di Dottorato di Ricerca**

## **Studi neuroepidemiologici in Epilessia e Disturbi del Sonno**

---

- Incidenza di epilessia in età pediatrica e in età adulta
- Sindrome delle gambe senza riposo in gravidanza come fattore di rischio di cronicizzazione di malattia

Settore Scientifico Disciplinare MED/26

Relatore:

**Prof. Enrico Granieri**

Dottorando:

**Dott. Edward Cesnik**

**Anni 2008-2010**

*A Elisabetta, mia prossima  
sposa,*

*alla mia famiglia,*

*e a tutti coloro che mi hanno  
aiutato e motivato nella  
ricerca in tutti questi anni..*

## Sommario

INTRODUZIONE GENERALE	Pag. 4
<hr/>	
CAPITOLO 1	
EPIDEMIOLOGIA DELL'EPILESSIA	Pag. 6
<hr/>	
1.1 Introduzione	Pag. 6
1.2 Cenni Storici	Pag. 6
1.3 Problematiche Metodologiche	Pag. 7
1.4 Studi epidemiologici di popolazione	Pag. 20
1.5 Fattori di rischio	Pag.46
1.6 Indici prognostici	Pag.48
1.7 Mortalità	Pag. 51
<hr/>	
CAPITOLO 2	
STUDI EPIDEMIOLOGICI DI INCIDENZA DI EPILESSIA NEL DISTRETTO SANITARIO DI FERRARA	Pag. 53
<hr/>	
2.1 Presentazione degli studi	Pag. 53
2.2 Studio epidemiologico di incidenza dell'epilessia al di sotto dei 15 anni relativo al decennio 1995-2005 nella popolazione residente presso il Distretto Sanitario di Ferrara	Pag.55
2.3 Studio epidemiologico di incidenza dell'epilessia nell'adulto al di sopra dei 15 anni relativa al biennio 2007-2008 nella popolazione residente presso il Distretto Sanitario di Ferrara	Pag.73
2.4 Integrazione dei dati di incidenza di epilessia infantile e dell'adulto	Pag.98
2.5 Il confronto con lo studio di incidenza dell'epilessia di Copparo-Ferrara (Granieri 1983)	Pag. 99
2.6 Conclusioni	Pag. 102
<hr/>	
CAPITOLO 3	
EPIDEMIOLOGIA DELLA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO	Pag. 105
<hr/>	
3.1 Introduzione	Pag. 105
3.2 Problematiche metodologiche	Pag. 106
3.3 Dati dagli studi epidemiologici	Pag. 111
3.4 Fattori di rischio	Pag. 118
3.5 Fattori correlati a presenza di SGSR	Pag. 125
<hr/>	
CAPITOLO 4	
LA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO TRANSITORIA SECONDARIA A GRAVIDANZA COME FATTORE DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI UNA FORMA CRONICA IDIOPATICA DELLA MALATTIA: STUDIO PROSPETTICO DI UNA COORTE DI DONNE	Pag. 126
<hr/>	
4.1 Obiettivi dello studio	Pag. 126
4.2 Materiali e Metodi	Pag. 127
4.3 Risultati	Pag. 131
4.4 Discussione	Pag. 134
4.5 Conclusioni	Pag. 137
<hr/>	
BIBLIOGRAFIA	Pag. 138
<hr/>	

## INTRODUZIONE GENERALE

Lo studio delle malattie può avvenire in 4 diversi contesti o dimensioni: (1) la dimensione molecolare, utilizzata dalla biologia molecolare, dalla biochimica e dall'immunologia; (2) la dimensione tissutale e organica, utilizzata dalla anatomia patologica; (3) la dimensione del singolo individuo, utilizzata dalla medicina clinica; (4) la dimensione della popolazione, che è quella utilizzata dall'epidemiologia. La parola epidemiologia è una parola composta di origine greca (επι = sul δημοσ= popolo λογος= discorso), che letteralmente significa "discorso riguardo la popolazione". L'origine etimologica descrive perfettamente lo scopo di questa disciplina che si basa sullo studio delle dinamiche di una determinata patologia in una popolazione di riferimento. Le indagini epidemiologiche sono inevitabilmente estrapolate dai dati raccolti dalla medicina clinica, ne risulta una prevedibile difficoltà nel convertire la dimensione del singolo individuo (aspetto della Medicina Clinica) alla dimensione della popolazione utilizzata dall'epidemiologo. Si distinguono comunemente tre "forme" di epidemiologia: descrittiva, analitica e sperimentale. Gli studi descrittivi si occupano dell'incidenza, della prevalenza e della storia naturale di una determinata condizione patologica, lo scopo è prettamente osservazionale e non necessita dell'analisi di una "popolazione di controllo". L'epidemiologia analitica ricerca invece il confronto di gruppi di soggetti esposti e non esposti a un determinato fattore di rischio. Vengono di seguito presentati due studi epidemiologici relativi a Epilessia e Sindrome delle gambe senza riposo; due patologie neurologiche che, pur nella loro diversità, condividono due aspetti epidemiologici importanti. Sono entrambe due condizioni patologiche di frequente riscontro nella popolazione, con conseguente necessità di analisi di un numero discretamente impegnativo di pazienti. In secondo luogo, si tratta di due malattie che presentano problematiche metodologiche nell'approccio epidemiologico, in relazione alla difficoltà di diagnosi e alle caratteristiche "episodiche-transitorie" delle manifestazioni

cliniche. Gli studi in oggetto vertono ciascuno su uno dei due aspetti dell'epidemiologia, si inizia con uno studio di epidemiologia descrittiva relativo all'epilessia (valutazione di Incidenza di patologia nella popolazione del distretto di Ferrara), seguirà uno studio di epidemiologia analitica volto a valutare il ruolo di un determinato fattore di rischio per lo sviluppo della forma cronica di sindrome delle gambe senza riposo.

## **CAPITOLO 1**

### **EPIDEMIOLOGIA DELL'EPILESSIA**

#### **1.1 INTRODUZIONE**

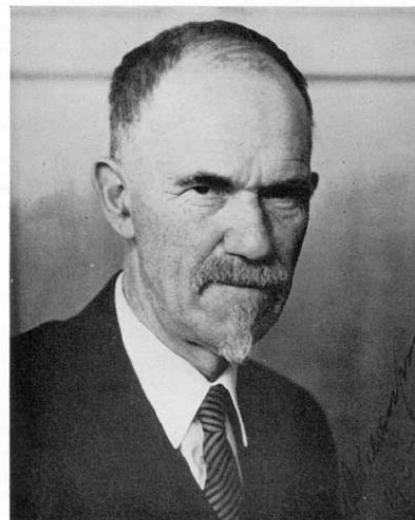
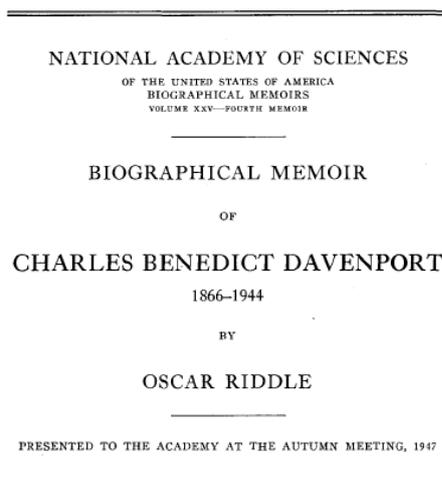
L'epilessia è una condizione neurologica certamente tra le più diffuse nella popolazione generale, con un'ampia distribuzione geografica e un coinvolgimento di tutte le fasce di età. Si stima che in Europa esistano 3.100.000 persone affette da epilessia, di cui circa 320.000 in Italia. L'epilessia si caratterizza per la ricorrenza di crisi che si manifestano attraverso una sintomatologia motoria, sensoriale, somato-sensoriale, neurovegetativa, psicosensoriale, affettiva, talora associata a una alterazione dello stato di coscienza. Gli studi epidemiologici si occupano di valutare la frequenza, la distribuzione e i determinanti di salute e malattia in una determinata popolazione; in altre parole verificano "quanto", "quando" e "dove" la malattia compare, i fattori che inducono una variazione della frequenza o di altre caratteristiche di malattia. Una indagine epidemiologica condotta sull'epilessia deve inevitabilmente misurarsi con la natura sfaccettata e flessibile della patologia, che mal si concilia con la rigidità formale del disegno di uno studio epidemiologico. Lo stesso approccio alla patologia da parte del medico clinico tende a ricalcare queste caratteristiche di malattia, con conseguenti difficoltà da parte del medico epidemiologo a incasellare ogni singolo paziente all'interno dei rigidi schemi di classificazione forniti dalla letteratura.

#### **1.2 CENNI STORICI**

La prima indagine epidemiologica condotta sull'epilessia è opera di Charles Benedict Davenport (1866-1944), un celebre antropologo, genetista e eugenista americano che si occupò di valutare la frequenza di vari disturbi medici e mentali in una popolazione di

militari degli Stati Uniti all'epoca della prima guerra mondiale<sup>1</sup>(1 Bibliografia Dav.). I risultati furono pubblicati in un breve lavoro di circa 12 pagine pubblicato nel 1923 su Archives of Neurology and Psychiatry<sup>2</sup>(The Ecology of epilepsy. II. Racial and geographic distribution of epilepsy .2) . Lo studio andava ad analizzare il numero di individui non arruolati o congedati per epilessia sulla popolazione totale di individui maschi in età di leva, venne stimata una prevalenza pari a 5 casi per 1000 coscritti.

Dal 1923 a oggi sono stati pubblicati oltre 200 studi di neuroepidemiologia descrittiva e analitica sull'epilessia, ma il loro contributo complessivo alla conoscenza della storia naturale delle epilessie è stato quantomeno deludente.



*Charles Benedict Davenport*

Fig.1 Biografia e Foto di Charles Benedict Davenport

### **1.3 PROBLEMATICHE METODOLOGICHE**

L'accuratezza nella diagnosi di malattia e nell'accertamento dei casi è un requisito necessario per tutti gli studi epidemiologici. L'epilessia è certamente il disturbo neurologico

più difficile da studiare sul piano epidemiologico . In epilessia la diagnosi è fondalmente a discrezione del medico accertatore ed è inevitabilmente legata all'esperienza del professionista e alla qualità di informazioni che è in grado di ricavare dai testimoni delle crisi. Coloro che si avvicinano a questo settore della neuro epidemiologia devono prepararsi ad affrontare nel corso della fase operativa dello studio problemi metodologici, che, se non riconosciuti, renderanno il lavoro sostanzialmente privo di significatività. Gli studi di epidemiologia dell'epilessia sono stati caratterizzati sin dall'inizio da una "anarchia" metodologica che spesso ha comportato l'utilizzo di criteri diagnostici e procedure di indagine rispondenti alle personali opinioni in materia del singolo autore. La variabilità di approccio ha portato a una perdita di omogeneità metodologica, senza la quale non è possibile un'adeguata interpretazione dei risultati e un confronto dei vari studi. Tale "modus operandi" ha aperto la strada a errori tecnici (biases) nell'ambito di un tipo di studio epidemiologico, già di per sé delicato, come quello osservazionale. La difficoltà a definire idee guida comuni e adeguate a risolvere i caratteristici problemi metodologici è certamente all'origine della variabilità dei lavori. Per l'indubbia esigenza di linee-guida, la Lega Internazionale contro l'Epilessia ha pubblicato nel 1993 le "Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy" (ILAE 1993) sulla rivista *Epilepsia*<sup>3</sup>. L'articolo si proponeva di stabilire delle univoche definizioni di malattia, una semplice e applicabile classificazione delle crisi mutuata da precedenti proposte di classificazione, e una proposta di indici statistici da adottare.

### **1.3.1 Il sistema di raccolta dei casi/dati**

Il metodo più comune di accertamento dei casi di pazienti affetti da epilessia è una analisi retrospettiva di tutte le informazioni cliniche, elettroencefalografiche, farmacologiche e dei codici di malattia all'interno della popolazione di riferimento<sup>4</sup>.(Biblio 1 Sander), definito come "record based methodology".

Esistono però notevoli fattori di rischio per inaccuratezza e sottostima della frequenza della malattia. Sander e Shorvon<sup>5</sup>(1996) portano come esempio uno studio di incidenza condotto nell'Isola di Guam che presentava tassi estremamente diversi a seconda del metodo di raccolta di informazioni utilizzati, nello specifico la raccolta dei casi attraverso sondaggi effettuati sul campo (field-survey) presentava un tasso di incidenza doppio rispetto a quello calcolato con la sola analisi dei dati medico-clinici. Il presupposto di una metodologia di questo tipo è di poter disporre nel territorio sanitario di riferimento di un sistema di assistenza sanitaria che raggiunga tutta la popolazione, partendo dagli ambulatori di epilettologia fino ad arrivare al Medico di famiglia.

In passato e nei paesi culturalmente arretrati, molti pazienti affetti da epilessia, tendevano a non presentarsi all'attenzione del medico e a non effettuare indagini specifiche, pertanto rappresentavano una popolazione "fantasma" che sfuggiva alla raccolta dei dati medici e clinici dei singoli Ospedali e Ambulatori. Sono popolazioni di pazienti che non hanno un ruolo importante nella pratica clinica, ma che risultano fondamentali per la pratica epidemiologica. Fortunatamente nel nostro paese, l'organizzazione del sistema sanitario pubblico e la presenza di una capillarità della Medicina del Territorio e soprattutto del Medico di Famiglia, consentono di ridurre al minimo la quota di pazienti epilettici non riconoscibili.

Un secondo approccio epidemiologico prevede l'utilizzo prospettico di un registro di casi, il vantaggio di tale sistema è dato dalla possibilità di pianificare ancor prima della raccolta dei dati la metodologia da utilizzare, al fine di mettere da parte per ogni paziente lo stesso tipo di informazioni che si ritengono utili per una successiva analisi dei dati. Ad esempio, in uno studio di incidenza si possono monitorare una serie di soggetti che abbiano presentato la prima crisi nell'intervallo di tempo che è stato preso come riferimento. Anche questa modalità si presta a una serie di rischi (problemi di diagnosi, perdita di pazienti) che devono essere valutati da parte dell'epidemiologo.

Una terza strategia possibile può essere rappresentata da una “community survey” , utilizzando un questionario di screening di semplice compilazione; il questionario può rappresentare uno strumento di alta sensibilità per i pazienti con crisi tonico-cloniche o con sintomatologia critica comunque evidente, mentre può avere dei grossi limiti nel ricercare pazienti con altri tipi di crisi (temporali ad esempio). Il rischio di elaborare uno “screening questionnaire” ad ampio spettro di sintomatologia critica, è una bassa specificità e talora una bassa sensibilità se si ha difficoltà nella compilazione.

Studi di comunità sono stati condotti in diverse aree geografiche<sup>6,7,8,9</sup> (biblio 12-13-41-66 Sander), pianificando adeguati sistemi di screening al fine di mantenere un giusto bilanciamento tra sensibilità e specificità.

### **1.3.2 La definizione della patologia**

Gli studi epidemiologici devono fare riferimento a delle definizioni standard della patologia che siano utilizzabili e riproducibili in qualsiasi contesto geografico (ILAE 1993)<sup>3</sup>. Le definizioni universalmente accettate di Epilessia e di crisi epilettica fanno riferimento semplicemente a una condizione caratterizzata dalla ricorrenza di crisi epilettiche, con un numero minimo di almeno due eventi per determinarne la ripetitività (Panayotopoulos,2003), dove per crisi epilettica si intende una manifestazione episodica originata da una scarica di cellule neuronali cerebrale secondaria a meccanismi fisiopatologici e a un substrato anatomico ben preciso.

Tali definizioni non hanno i requisiti operativi necessari per lo schema epidemiologico in quanto non forniscono indicazioni su come riconoscere come epilettiche le varie manifestazioni parossistiche rilevabili in uno studio di popolazione. E' stato calcolato che una percentuale tra il 10% e 20% dei pazienti inviati allo specialista per epilessia di fatto non è affetto da epilessia (Sander 87, Duncan 95, Lesser 96), pertanto il rischio di classificare pazienti non epilettici come affetti da epilessia cronica è sempre alto.

- **Epileptic disorder:** A chronic neurological condition characterized by recurrent epileptic seizures (*Blume et al,2001*).
- **Epilepsies:** Those conditions involving chronic recurrent epileptic seizures that can be considered epileptic disorders (*Blume et al,2001*).
- **Epilepsy** (operational definition) when more than two seizures occur: *the type of seizure is not defined* (*Panayiotopoulos, 2003*).

- **Epileptic seizures:** manifestation(s) of epileptic (excessive and/or hypersynchronous) usually self-limited activity of neurons in the brain (*Blume et al,2001*).
- **Epileptic seizure type:** An ictal event believed to represent a unique pathophysiological mechanism and anatomic substrate. This is a diagnostic entity with aetiologic, therapeutic and prognostic implications: *new concept*. (*Engels,2001*).

Le definizioni più utilizzate ai fini epidemiologici sono quelle proposte in passato da Alter (Biblio 1972) e Hauser e Kurland (Biblio 1975) che sono state prese come riferimento dall'ILAE Commission Report for epidemiology del 1993, fondendole nella seguente definizione: ***"...clinical manifestation presumed to result from an abnormal and excessive discharge of a set of neurons in the brain. The clinical manifestation consist of a sudden and transitory abnormal phenomena which may include alteration of consciousness, motor, sensory , autonomic or psychic events perceived by the patient or an observer..."*** (da Linee Guida ILAE 1993). In tale ambito viene naturale definire il concetto di evento accessuale non epilettico come: ***" ... clinical manifestations presumed unrelated to an abnormal and excessive discharge of a set of neurons in the brain.."*** con riferimento ad altri disturbi transitori delle funzioni cerebrali quali vertigini, episodi sincopali, disordini del movimento, disturbi del sonno, ansia globale transitoria, emicrania, enuresi notturna.

Nelle linee Guida ILAE del 1993 il concetto di ***Epilessia o disordine epilettico*** viene definito come una ***condizione patologica caratterizzata dalla ricorrenza di crisi epilettiche non provocate, specificando un numero superiori a due***. Viene inoltre puntualizzato che crisi multiple nelle 24 ore debbono essere considerate come un evento singolo, così come allo stesso modo va considerato un episodio di stato epilettico. Vengono escluse dalla definizione di epilessia tutti i soggetti che hanno presentato multiple eventi critici interpretabili come convulsioni febbrili o neonatali.

Risulta però chiaro che per gli studi epidemiologici non è sufficiente la sola definizione di crisi epilettica ed epilessia, ma occorrono tutta una serie di denominazioni standardizzate relative ad altri aspetti della patologia epilettica, come concetto di stato epilettico, epilessia attiva, epilessia in remissione, crisi epilettiche isolate, convulsioni febbrili, etc. Di seguito vengono riportate alcune definizioni di riferimento elaborate dalla Commissione ILAE on Epidemiology (1993-1997)

***Status Epilepticus:***

- A single epileptic seizure of > 30 min duration , or a series of epileptic seizures during which function is not regained between ictal events in a >30 min period.

***“Single or isolated seizure”:***

- One or more epileptic seizure occurring in a 24h period.

***“Febrile seizure “:***

- An epileptic seizure occurring in childhood **after age 1 month**, associated with a febrile illness not caused by an infection of CNS, without previous neonatal seizures or a previous unprovoked seizure, and not meeting criteria for other acute symptomatic seizures.

***“Neonatal seizure“:***

- An epileptic seizure as herein defined , occurring **in the first 4 weeks** of life.

***“Active Epilepsy”:***

- A prevalent case of active epilepsy is defined as a person with epilepsy who has had at least **one epileptic seizure in the previous 5 years**, regardless of antiepileptic drug (AED) treatment.
  - A case under treatment is someone with diagnosis of epilepsy receiving AED's on prevalence day.

***“Epilepsy in remission with treatment”:***

- A prevalent case of epilepsy with no seizures **for > 5 years** and receiving AED's on prevalence day.

***“Epilepsy in remission without treatment”:***

- A prevalent case of epilepsy with no seizures for > 5 years and not receiving AED's on prevalence day.

**1.3.3 La classificazione delle crisi:**

L'accertamento di ogni singolo caso di sospetta epilessia necessita, oltre che di una accuratezza della diagnosi anche di un corretto inquadramento classificativo delle crisi, pertanto occorre fare riferimento a una determinata classificazione delle crisi.

Le classificazioni internazionali utilizzano per questo determinati criteri clinici e elettroencefalografici. Nel 1981 ILAE (Biblio LAE 1981) ha fatto una prima proposta di classificazione con suddivisione delle crisi in parziali, generalizzate e non classificabili, sulla base dei dati clinici, e, per la prima volta, delle caratteristiche EEGrafiche critiche e intercritiche. Nel 1989 (biblio ILAE 1989) è stata fatta una revisione della precedente proposta (aggiunta di crisi epilettiche “speciali” evento-correlate) ed è stata elaborata una classificazione delle stesse sindromi epilettiche, suddivise in 4 gruppi: “localization related”, “generalized”, “epilepsies and sindrome undetermined whether focal or generalized” e “special syndromes”.

Altre proposte ,non ufficializzate ILAE, sono state pubblicate negli anni novanta, la più significativa tra queste è quella di Luders (Biblio 1998) che ha suddiviso le crisi in “aure”

(sensoriali, psichiche, etc), “crisi autonome”, “crisi motorie” e “crisi speciali” (con caratteristiche negative). Tale classificazione aveva il merito di consentire una migliore caratterizzazione clinica degli eventi critici anche in assenza dei dati EEG, e risultava soprattutto applicabile in quelle realtà geografiche ove risultava impraticabile la registrazione elettroencefalografica.

La nuova classificazione ILAE del 2002, fa riferimento a Engel (Biblio Engel 2001), sopprime alcuni termini (“parziale” sostituito da “focale” e “criptogenetico” sostituito da “probabilmente sintomatico”) e rigetta la distinzione tra crisi focali elementari e complesse. Viene utilizzato uno schema di classificazione disposto su 5 assi, che vanno a rappresentare le varie fasi del processo diagnostico. Il primo asse è relativo alla modalità di presentazione clinica delle crisi, il secondo asse si riferisce all’identificazione del tipo di crisi (utilizzando una lista elaborata dallo stesso Engel sulla base delle precedenti classificazioni), il terzo asse è dedicato alla diagnosi sindromica (classificazione ILAE 1989, e nuove sindromi acquisite con l’aiuto della genetica), il quarto asse riguarda l’eziologia dell’epilessia e infine il quinto considera il grado di “impairment” derivante dalla patologia (stabilita in termini di frequenza delle crisi, necessità di terapia ,etc. Tale classificazione risulta organizzata per facilitare un approccio clinico logico per lo sviluppo di ipotesi necessarie a facilitare studi di diagnosi e strategie terapeutiche, ma certamente non può essere applicata allo schema dello studio epidemiologico.

Le sovraccitate linee guida fornite dalla ILAE nel 1993 e 1997 in materia epidemiologica hanno indicato come riferimento le classificazioni ILAE 81 e 89 per la loro semplice applicabilità, sottolineando la centralità del dato clinico nella diagnosi delle epilessie soprattutto in considerazione della scarsa fruibilità dello studio EEG in diverse aree geografiche.

Ad uso e consumo dei neuroepidemiologi le Guidelines del 1993 e 1997 fornivano le seguenti definizioni classificative relative alle crisi:

***“Generalized Seizure”:***

- “When clinical symptomatology provides no indication of an anatomic localization and no clinical evidence of focal onset”
- When possible 3 main seizure subtypes may be categorized
  1. **Generalized convulsive seizures**: predominant tonic-clonic or tonico-clonic features
  2. **Generalized non convulsive seizures**: absences seizure
  3. **Myoclonic seizures**

***“Partial Seizure”:***

- “When there is evidence of a clinical partial onset...The first clinical signs of a seizure, designated for too long by the misleading term of “aura”, have a highly localizing value and result from the anatomic or functional neuronal activation”.
  1. **Simple partial seizure**: when alertness and ability to interact appropriately with the environment is maintained
  2. **Complex partial seizure**: when impairment of consciousness, amnesia, or confusion during or after a seizure is reported.
  3. **Unknown type partial seizure**: when the distinction between simple and complex partial cannot be made (not enough information provided by history or medical records).

***“Partial Seizure, secondarily generalized (complex/partial)”:***

- “when a seizure present clinical partial onset followed by generalization

***“Multiple Seizure types”:***

- “when both generalized and partial seizure are associated , each type must be described

La classificazione delle sindromi epilettiche rimane alquanto difficile da applicare negli studi epidemiologici , comunemente si fa riferimento alla Classificazione ILAE 1989, con suddivisione nelle 4 sottocategorie (localization related, generalized, epilepsies undetermined, special sindrome).

Rimanendo una classificazione comunque datata, la lista delle sindromi viene arricchita con l’aggiunta di nuove entità nosologiche per lo più legate allo sviluppo della genetica, come peraltro indicato dalla nuova classificazione ILAE 2005.

Di seguito vengono riportate le classificazioni delle Sindromi epilettiche del 1989 e 2005.

## INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF EPILEPSIES AND EPILEPTIC SYNDROMES

1. Localization-related (focal, local, partial)
  - 1.1 Idiopathic (with age-related onset)
 

At present, the following syndromes are established, but more may be identified in the future:

    - Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes
    - Childhood epilepsy with occipital paroxysms
    - Primary reading epilepsy
  - 1.2 Symptomatic
    - Chronic progressive epilepsia partialis continua of childhood
  - 1.3 Cryptogenic (presumed to be symptomatic but with unknown etiology)
 

The symptomatic and cryptogenic categories comprise syndromes of great individual variability that are based mainly on:

    - Seizure types (according to the International Classification of Epileptic Seizures)
    - Anatomic localization
      - Temporal lobe epilepsies
      - Frontal lobe epilepsies
      - Parietal lobe epilepsies
      - Occipital lobe epilepsies
      - Bi- and multilobar epilepsies
    - Etiology (in symptomatic epilepsies)
    - Specific modes of precipitation
2. Generalized
  - 2.1 Idiopathic (with age-related onset, in order of age)
    - Benign neonatal familial convulsions
    - Benign neonatal convulsions
    - Benign myoclonic epilepsy in infancy
    - Childhood absence epilepsy (pyknolepsy)
    - Juvenile absence epilepsy
    - Juvenile myoclonic epilepsy (impulsive petit mal)
    - Epilepsy with grand mal (GTC) seizures on awaking
    - Other idiopathic generalized epilepsies not defined above
    - Epilepsies with seizures precipitated by specific modes of activation
  - 2.2 Cryptogenic or symptomatic (in order of age)
    - West syndrome (infantile spasms, Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe)
    - Lennox-Gastaut syndrome
    - Epilepsy with myoclonic-astatic seizures
    - Epilepsy with myoclonic absences
  - 2.3 Symptomatic
    - 2.3.1 Nonspecific etiology
      - Early myoclonic encephalopathy
      - Early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst
      - Other symptomatic generalized epilepsies not defined above
    - 2.3.2 Specific syndromes (see Table 3)
3. Epilepsies and syndromes undetermined as to whether focal or generalized
  - 3.1 With both generalized and focal seizures
    - Neonatal seizures
    - Severe myoclonic epilepsy in infancy
    - Epilepsy with continuous spike-waves during sleep
    - Acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome)
    - Other undetermined epilepsies not defined above
  - 3.2 Without unequivocal generalized or focal features (e.g., many cases of sleep-grand mal)
4. Special syndromes
  - 4.1 Situation-related seizures (Gelegenheitsanfälle)
    - Febrile convulsions
    - Isolated seizures or isolated status epilepticus
    - Seizures due to acute metabolic or toxic factors such as alcohol, drugs, eclampsia, nonketotic hyperglycemia, and so on

Source: From Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-399; with permission.

## Epilepsy syndromes and related conditions

- Benign familial neonatal seizures
- Early myoclonic encephalopathy
- Ohtahara syndrome
- <sup>a</sup>Migrating partial seizures of infancy
- West syndrome
- Benign myoclonic epilepsy in infancy
- Benign familial infantile seizures
- Benign infantile seizures (non-familial)
- Dravet's syndrome
- Hill syndrome
- <sup>a</sup>Myoclonic status in non-progressive encephalopathies
- Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes
- Early onset benign childhood occipital epilepsy (Panayiotopoulos type)
- Late onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type)
- Epilepsy with myoclonic absences
- Epilepsy with myoclonic-astatic seizures
- Lennox-Gastaut syndrome
- Landau-Kleffner syndrome
- Epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep (other than LKS)
- Childhood absence epilepsy
- Progressive myoclonus epilepsies
- Idiopathic generalized epilepsies with variable phenotypes
- Juvenile absence epilepsy
- Juvenile myoclonic epilepsy
- Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures only
- Reflex epilepsies
  - Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy
  - Other visual sensitive epilepsies
  - Primary reading epilepsy
  - Startle epilepsy
- Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy
- Familial temporal lobe epilepsies
- <sup>a</sup>Generalized epilepsies with febrile seizures plus
- <sup>a</sup>Familial focal epilepsy with variable foci
- Symptomatic (or probably symptomatic) focal epilepsies
  - Limbic epilepsies
    - Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis
    - Mesial temporal lobe epilepsy defined by specific etiologies
    - Other types defined by location and etiology
  - Neocortical epilepsies
    - Rasmussen syndrome
    - Other types defined by location and etiology
- Conditions with epileptic seizures that do not require a diagnosis of epilepsy
  - Benign neonatal seizures
  - Febrile seizures
  - Reflex seizures
  - Alcohol-withdrawal seizures
  - Drug or other chemically induced seizures
  - Immediate and early post cerebral insult seizures
  - Single seizures or isolated clusters of seizures
  - Rarely repeated seizures (oligoepilepsy)

Adapted from Engel (2001) with permission.

<sup>a</sup> Syndromes in development

### 1.3.4 Definizione dei fattori di rischio

Quando si classificano le crisi è importante stabilire o meno la presenza di fattori predisponenti o favorenti, l'epilessia e le crisi epilettiche sono infatti espressione di disturbi a livello cerebrale o sistemico. Definendo come sintomatiche le crisi e le epilessie considerate

come conseguenza di una disfunzione cerebrale più o meno conosciuta, si è reso necessario introdurre da parte della commissione ILAE le definizioni di crisi provocate e non provocate.

Per **Crisi Provocate (“provoked seizures”)** si intendono eventi critici che avvengono in stretta associazione temporale con un insulto diretto a livello di SNC o indiretto attraverso un danno acuto sistemico, metabolico o tossico. Le crisi provocate o sintomatiche acute non identificano una epilessia (o sindrome epilettica) in quanto, una volta cessato l’insulto diretto o indiretto al SNC , tendono a rimanere fenomeni isolati e strettamente correlati all’evento. Di seguito viene riportato una classificazione dei fattori di rischio per crisi epilettiche sintomatiche acute, sempre stabilita dalle linee-guida ILAE.

<b>Risk factor of Acute symptomatic seizures or situation related seizures</b>	
1) <b>Head injury</b> (seizure occurring within 7 days of a traumatic brain injury)	6) <b>Toxic</b> (s.o. during the time of exposure to recreational drugs, prescription drugs, drug overdose, environmental exposure)
2) <b>Cerebrovascular accident</b> (seizures occurring within 7 days of any cerebrovascular accident)	7) <b>Withdrawal</b> (s.o. in association with elimination of alcohol and drugs)
3) <b>CNS infection</b> (seizures occurring in the course of active CNS infection).	8) <b>Metabolic</b> (s.related to systemic disturbances)
4) <b>CNS tumour</b> (seizures occurring as the presenting symptoms of a CNS tumour)	9) <b>Fever</b> (s.o. with fever in absence of CNS infection in children)
5) <b>Postintracranial surgery</b> (s. o. in the immediate postoperative period)	10) <b>Multiple causes</b>
	11) <b>Undefined</b>

Dalla tabella emerge un criterio temporale per definire acuta una crisi correlata a un trauma cranico e a un disordine cerebrovascolare. L’evenienza di eventi critici a distanza di una settimana dall’iniziale crisi epilettica sintomatica acuta è da considerarsi la conseguenza di un processo di riorganizzazione del tessuto cerebrale incominciato a distanza di giorni dal danno e pertanto le crisi successive inquadrabili come eventi critici sintomatici non provocati (unprovoked seizures). Le **“Unprovoked seizures”** si riferiscono infatti a crisi che si verificano in relazione a una condizione patologica antecedente del SNC, che da parte sua rappresenta un fattore di rischio per la ricorrenza di nuove crisi epilettiche.

Le crisi epilettiche sintomatiche non provocate ricorrenti (in un numero minimo di due) identificano pertanto una Epilessia o Sindrome epilettica. La commissione ILAE ha voluto meglio definire il concetto di “unprovoked seizures” distinguendo crisi sintomatiche remote e crisi sintomatiche progressive. Le prime sono legate eziopatogeneticamente a una encefalopatia statica (traumi, disordini cerebrovascolari, etc), le seconde si riferiscono a condizioni evolutive/progressive di danno cerebrale (neoplasie, patologie neurodegenerative). In realtà le forme sintomatiche progressive sono il risultato di un danno lesionale remoto e una evoluzione progressiva del danno stesso.

<b>Aetiology of Remote Symptomatic seizures or Epilepsies</b>	
1) <b>Head injury</b> (seizure occurring more than a week: - open h.i.- closed h.i. - depressed skull fracture or unconsciousness >30 min)	4) <b>Pre and peri-natal Risk factors</b> (s.o with: developmental malformation of the brain – severe neonatal encephalopathy with residual motor disorder – mental retardation or motor disorder without defined etiology).
2) <b>Cerebrovascular accident</b> (s.o. more than a week after clinically identified cerebral infarction or hemorrhage)	5) <b>Alcohol related</b> (s.o. in history of alcohol abuse)
3) <b>CNS infection</b> (s.o. as a sequela of CNS infections, including pre and perinatal period: - meningitis – encephalitis – abscess).	6) <b>Post encephalopathic states</b> (s.in person with a history of toxic or metabolic encephalopathy)
	7) <b>Multiple causes</b>
	8) <b>Other</b>

<b>Aetiology of Progressive Symptomatic seizures or Epilepsies</b>	
1) <b>Neoplasm</b> Incompletely or unsuccessfully treated CNS tumours	4) <b>Metabolic</b> diseases affecting the CNS and associated with identified metabolic errors (ceroid lipofuscinosis, mitochondrial encephalopathies, phenylketonuria)
2) <b>Infections</b> Slow virus infections (Creutzfeldt-Jacob, SSPE) Incompletely treated bacterial, fungal or viral infections (also HIV)	5) <b>Degenerative</b> Neurodegenerative disorders (Alzheimer disease, Baltic myoclonus)
3) <b>Autoimmune disease</b> autoimmune mechanisms (LES, Multiple Sclerosis, etc)	

### 1.3. 5 La scelta dell’analisi statistica:

Diversi indici statistici sono stati utilizzati per definire la frequenza dell’epilessia nella popolazione di riferimento, tutto questo ha contribuito a creare quel clima di anarchia

metodologica che ha caratterizzato gli studi epidemiologici fino agli inizi degli anni novanta. Negli studi di popolazione i tassi devono essere sempre rappresentati da un numeratore che rifletta il numero di casi accertati di malattia, mentre il denominatore deve essere riferito a una chiara e definita popolazione di riferimento. Le linee guida ILAE del 1993, hanno stabilito i seguenti indici statistici da utilizzare:

- **Prevalenza (point prevalence)**: la proporzione tra pazienti affetti da epilessia in un determinato momento e la popolazione di riferimento.

- **Prevalenza di periodo (period prevalence)**: la proporzione di pazienti affetti di epilessia in una determinata popolazione in un certo intervallo di tempo

- **Lifetime prevalence**: La proporzione di pazienti con storia di epilessia in una determinata popolazione anche considerando i casi di epilessia in remissione.

- **Incidenza** : il numero di nuovi casi di epilessia in una determinata popolazione in un determinato periodo di tempo

- **Incidence rate**: la proporzione di nuovi casi di epilessia all'interno di una popolazione a rischio

- **Incidence density**: la proporzione di nuovi casi in una coorte dinamica di soggetti a rischio

- **Incidenza cumulativa**: il rischio individuale di sviluppare epilessia in un certo periodo di tempo.

- **Tasso di mortalità standardizzato**: il rapporto tra mortalità all'interno di una popolazione di soggetti con epilessia con la mortalità attesa in una popolazione di soggetti sani confrontabili per età e sesso alla precedente.

Per consentire un confronto degli indici statistici calcolati su popolazioni differenti per età media e sesso, occorre "standardizzare" i tassi di frequenza a popolazioni di riferimento ben definite. A tal proposito le linee-guida ILAE del '93 indicavano come "standard" la popolazione

standard definita dalla World Health Organization negli anni 70-80, o alla popolazione censita USA o Europea relativa a uno specifico anno dell'intervallo di tempo considerato.

La scelta di indici "standardizzati" ha reso pertanto possibile il confronto numerico tra studi temporalmente e geograficamente distanti tra loro.

#### **1.4 STUDI EPIDEMIOLOGICI DI POPOLAZIONE**

Esiste una letteratura discretamente ampia in materia, sebbene non particolarmente prolifica negli ultimi anni. Si tratta di studi di incidenza, studi di prevalenza, studi relativi a fattori di rischio e infine studi di mortalità. Negli anni 70-80 e inizio 90 sono stati pubblicati i principali lavori provenienti da paesi industrializzati (USA, Italia, Germania, Gran Bretagna, Svezia, etc). Nell'ultimo decennio si è assistito a un sostanziale "silenzio" delle realtà Europee e Americane con fioritura di una letteratura proveniente da paesi in via di sviluppo (Asia e Africa), frutto di un apprendimento delle metodologie necessarie allo studio epidemiologico trasmessa dalle precedenti pubblicazioni.

##### **1.4.1 Incidenza:**

L'analisi dell'incidenza di malattia, fornisce informazioni importanti non solo relative alla frequenza del disturbo ma anche in relazione alla storia naturale dell'epilessia e soprattutto ai fattori di rischio associati.

Gran parte degli studi di incidenza pubblicati fanno riferimento a un'analisi retrospettiva della popolazione; i lavori storici di Rochester (Minnesota) (Biblio Hauser) e Aarhus (Danimarca) (biblio) avevano utilizzato un registro di raccolta retrospettivo. Solamente un ristretto numero di studi ha presentato un approccio di tipo prospettico (population based), basato sull'analisi di pazienti residenti che avevano presentavano una prima crisi epilettica nel periodo di riferimento. Questo sistema di lavoro permette di poter programmare a priori sul

singolo soggetto il percorso diagnostico per consentire il miglior inquadramento della sindrome epilettica che eventualmente svilupperà in futuro.

Per quanto concerne i tassi di incidenza generali, esiste una significativa variabilità degli indici espressi in relazione alle note problematiche metodologiche, in particolare per la mancanza di chiara definizione della patologia e alle differenze di criteri di inclusione dei pazienti nella raccolta dei casi.

Regione	Autore	Sesso	Popol.	n.casi	Incidenza cruda	Incidenza standardizz.
<b>NORD AMERICA</b>						
Rochester, MN 1935—1944	Hauser et al 1993	M>F	245.969	94	38	41
Rochester, MN 1945—1954	Hauser et al 1993	M>F	282.452	142	50	49
Rochester, MN 1955—1964	Hauser et al 1993	M>F	384.881	187	45	44
Rochester, MN 1965—1974	Hauser et al 1993	M>F	516.903	182	35	36
Rochester, MN 1975—1984	Hauser et al 1993	M>F	573.152	275	48	51
Texas, USA	Annegers 1999	M>F	601.448	197	33	28
New York ,USA	Benn et al 2008	M>F	279.677	82	15	16
<b>CENTRO E SUD AMERICA</b>						
Chile	Lavados 1992	M>F	90.596	102	113	111
Ecuador	Placencia 1992	F>M	—	—	190	—
<b>EUROPA</b>						
Inghilterra	Brewis, 1966	—	497.707	141	29	28
Norvegia	De Graaf 1974	M>F	213.116	70	33	26
Italia	Granieri 1983	M>F	697.000	230	33	33
Faer-oer	Joensen 1986	M>F	452.584	194	43	37
Islanda	Olafsson 1996	M>F	90.237	42	47	43
Inghilterra	MacDonald 2000	—	100.230	46	46	47
Olanda	Kotsopoulos 2002	M>F	316.828	94	30	29
Islanda	Olafsson 2005	M>F	882.151	290	33	31
<b>ASIA</b>						
Cina	1985	—	63.195	22	35	—
India	Mani et al 1998	M>F	64.963	32	49	35
Cina	2002	—	55.616	16	28,8	—
<b>AFRICA</b>						
Tanzania	Rwiza et al 1992	—	165.684	122	73	51
Etiopia	Tekle-Haimanot 1997	M>F	215.901	139	64	43

#### **1.4.1.1 Distribuzione Geografica:**

Dal 1980 ad a oggi sono stati pubblicati circa 20 studi di incidenza di epilessia e crisi epilettiche non provocate condotti su tutte le fasce d'età. Si tratta di pubblicazioni provenienti da diverse aree geografiche distribuite in tutti i 5 continenti. In europa i tassi di incidenza di epilessia, standardizzati per età, sono compresi tra i 26 casi per 100.000 ab/anno in Norvegia (Biblio De Graaf 1974) e i 47 per 100.000 ab/anno in Inghilterra (Biblio MacDonald). Tra questi vanno citati i dati di Kotsopoulos (biblio 2002), che ha il pregio di avere utilizzato lo schema dello studio prospettico, la popolazione di riferimento risiedeva in olanda e mostrava un tasso di incidenza crudo pari a 33 per 100.000 ab/anno (standardizzato a 29). Nel Nord-America la maggior parte dei risultati provengono dagli studi di Rochester di Hauser, pubblicati nel 1993 e "spalmati" su decenni che vanno dal 1935 al 1984. I tassi di incidenza oscillano tra i 16 casi per 100.000 ab/anno del recente studio di Benn a New York, e i 51 per 100.000 ab/anno di Hauser riferiti alla decade 1975-1984. In Sud-America esistono pochi lavori, l'unico attendibile è stato condotto su una popolazione rurale del Cile (biblio), ottenendo uno dei tassi di incidenza più alti del mondo (111/100.000 ab/anno). In asia esistono studi principalmente dall'India con valori di incidenza cruda compresa tra 38 e 49/100.000 ab/anno (biblio), recente è uno studio del 2010 condotto in popolazione rurale del Vietnam con tassi simili alla popolazione europea e americana, compresi tra 40,2 e 42,9/100.000 ab/anno (biblio). In Cina sono stati condotti solo studi di "population survey" con intervista porta a porta, riportando degli indici di incidenza compresi tra 28 e 35/100.000/ab/anno (biblio). In africa esistono due lavori importanti condotti in Etiopia e in Tanzania, che presentano indici lievemente più alti (43-51/100.000 ab/anno), con una notevole discrepanza di valori tra tasso crudo e standardizzato per età, verosimilmente in relazione alla giovane età media della popolazione di riferimento. In Italia l'unico punto di riferimento risulta il lavoro di Granieri et al, pubblicato nel 1983, condotto su una popolazione del distretto di Copparo (provincia di Ferrara-Italia), calcolato in

un intervallo di tempo compreso tra il 1964 e 1978. Il tasso di incidenza crudo risultava pari a 33/100.000 ab/anno, standardizzato alla popolazione italiana il valore cresceva a 38.



#### 1.4.1.2 Studi di incidenza su tutte le “crisi non provocate” (unprovoked seizures)

Esistono in tutto 13 studi che hanno calcolato il tasso di incidenza di tutte le crisi non provocate, comprese le crisi isolate. Si tratta, per buona parte, di studi prospettici e pertanto costruiti seguendo un valido schema metodologico. I dati sono mediamente più alti rispetto ai tassi dell'epilessia e variano, nei lavori più attendibili, dai 41 casi/100.000 ab di New York (Benn, 2008, biblio) ai 69 casi/100.000 di Rochester (Hauser 1993), in mezzo si collocano i valori ottenuti da Forsgren in Svezia (54/100.000 ab/anno). Da notare gli indici elevati (attorno ai 100/100.000 ab) ottenuti in studi condotti selettivamente sulla popolazione infantile (Berg, Ellenberg) e nella popolazione anziana (Luhdorf).

Regione	Autore	Sesso	Popol.	n.casi	Incidenza cruda	Incidenza standardizz.
<b>NORD AMERICA</b>						
<b>USA</b>	Berg et al 1969		children		93	
<b>Rochester, MN 1975—1984</b>	Hauser et al 1993	M>F	2.003.357	1208	61	69
<b>USA</b>	Ellenberg, 1984		children		124	
<b>Texas,USA</b>	Annegers 1999	M>F	601.448	275	46	48
<b>New York ,USA</b>	Benn et al 2008	M>F	270.677	209	39	41
<b>CENTRO AMERICA</b>						
<b>Martinica Francese</b>	Jallon et al 1999	–	–	–	64,1	–
<b>EUROPA</b>						
<b>Danimarca</b>	Juul-Jensen 1983	–	–	–	198,3	
<b>Danimarca</b>	Luhdorf 1986	–	Elderly	–	104	
<b>Svezia</b>	Forsgren 1996 Sidenvall 1996	M>F	203.166	107	53	54
<b>Svizzera</b>	Jallon 1997	–	–	–	45.6	
<b>Olanda</b>	Kotsopoulos 2002	M=F	316.828	174	55	48
<b>Islanda</b>	Olafsson 2005	M>F	882.151	501	57	52

#### 1.4.1.3 Fasce d'età

L'incidenza tende a modificarsi nel corso delle fasce d'età. Esistono studi epidemiologici che comprendono tutte le età della vita e studi rivolti alla popolazione infantile e adulta. Mediamente l'incidenza nella popolazione infantile-adolescenziale è circa 1 volta e mezzo (anche due) il tasso della popolazione adulta, ne consegue che studi condotti su tutte le fasce d'età presentano indici superiori rispetto ai lavori esclusivamente dedicati alla popolazione adulta.

Per quanto riguarda la popolazione infantile, nella popolazione di età compresa tra 1 mese e 15 anni l'incidenza dell'epilessia in Europa e nel nord America è di circa 60-80/100.000 ab/anno (Biblio Germania , Spagna, Fosgren). In oriente , Giappone, i tassi scendono a 38,8/100.000 ab/anno. La situazione invece risulta più grave in Africa, dove l'incidenza annua di epilessia e crisi non provocate è molto alta nei bambini di età compresa tra i 0 e i 13 anni (425 casi per 100.000). Oltre l'80% delle crisi è associata ad una causa infettiva.

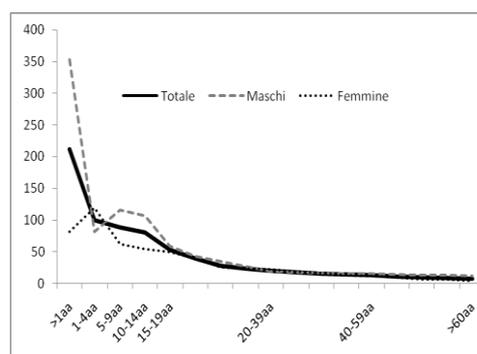
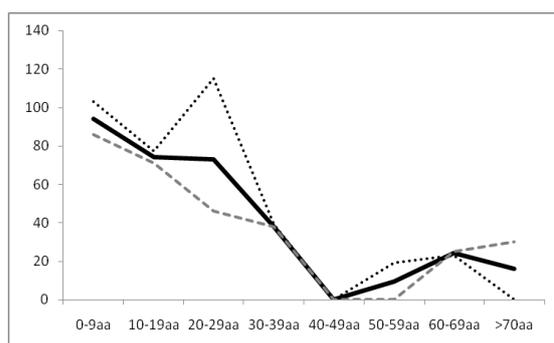
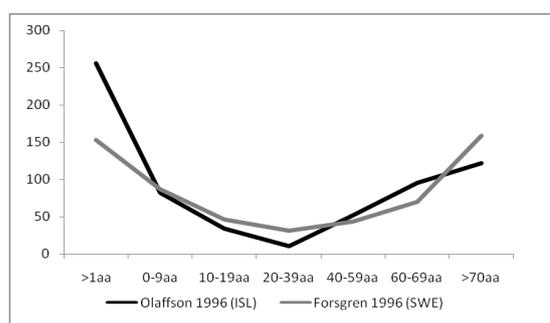
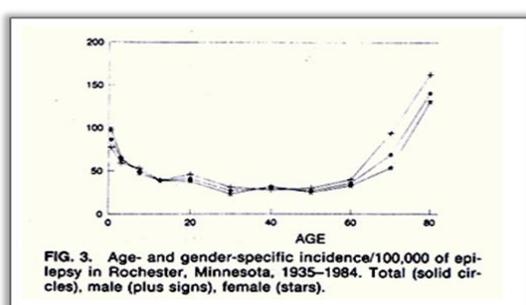
Nell'adulto i valori di incidenza sono mediamente più bassi, con valori più prossimi a quelli della popolazione totale (24-56/100.000 ab/anno, Biblio Fosgren). Non sono numerosi i lavori in letteratura dedicati alla sola popolazione adulta. Lo studio qualitativamente più valido, in quanto prospettico (Forsgren 1996), ma presenta tuttavia dei tassi di incidenza mediamente più alti rispetto agli altri (56/100.000 ab/anno), in quanto include tutte le "unprovoked seizures" (pertanto anche le crisi isolate). Appare più realistico il dato ottenuto in Estonia da Oun (Biblio), che risulta pari a 34/100.000 ab/anno ed è riferito alla sola diagnosi di epilessia. Kotsopoulos et al nel 2002 hanno analizzato i vari studi di incidenza calcolando il tasso parziale per le 3 fasce d'età principali (bambino, adulto e anziano), ottenendo valori di incidenza media pari a 82,2/100.000 ab/anno nella fascia 0-14, 34,7/100.000/anno nella fascia 15-59 e 39,7/100.000 ab/anno nella popolazione superiore ai 60 anni. In quest'ultima fascia di età, se si prendono in considerazione i lavori più importanti e attendibili, i tassi di incidenza risultano significativamente più alti, con valori compresi tra i 80 e 100/100.000 ab/anno nei dati di Hauser. Si calcola che al di sopra dei 60 anni il valore si attesti sui 150 casi annui.

Study	Total	Age			Male total	Female total
		Children (0-14 yr)	Adults (15-59 yr)	Elderly (≥60 yr)		
Beilmann (20)		45.0				
Verity (40)		430.0				
Hauser (2)	44.0	53.0	31.8	82.6	49.0	41.0
Braathen (42)		53.0				
Olafsson (43)	46.5	67.5	28.0	107.3	55.9	36.6
Hauser (11)	48.7				51.8	46.2
Annegers (44)	35.5					
Lavados (14)	113.0	124.4	103.4		125.3	100.9
Doerfer (45)		52.1				
Granieri (46)	33.1			7.5	39.1	27.3
Tsuboi (47)		430.0				
Keränen (48)	24.0		23.0	27.0	31.0	17.0
Pavlovic (21)		650.0				
De Graaf (10)	32.8					
Blom (12)		82.3				
Placencia (15)	190.0	219.0	158.0	150.3	173.0	207.0
Tekle-Haimanot (16)	64.0	86.0	36.0	20.5	72.0	57.0
Mani (17)	49.3	61.0	42.0	23.2	50.7	47.7
Juul-Jensen (49) <sup>a</sup>	124.3					
Doose (50)		72.4				
Cockerell (1)	48.3	60.9	33.4	75.2	33.3	58.0
Joensen (52)	42.8	71.5	29.0	15.0		
Cockerell (22)	23.0					
Camfield (53)		41.0				
Rwiza (18)	73.3	93.2	43.3	39.7	68.9	77.5
Kurtz (65)		840.0				
Rantala (55)		130.0				
Lühdorf (59)				87.0		
Li (19)	25.0				32.0	19.0
Ishida (57)		145.0				
Cavazutti (58)		82.0				
Okkes (24)	100.0					
Median	47.4	82.2	34.7	39.7	50.7	46.2

<sup>a</sup> divided the cumulative incidence reported in the study by the length of the observation period in years

Risulta chiaro che l'incidenza dell'epilessia e delle crisi non provocate mostra in letteratura una tipica distribuzione bimodale con il picco più alto nell'infanzia; viene pertanto a formarsi una sorta di "U shaped curve" asimmetrica. In realtà, in alcuni lavori è stato descritto un "mini-picco" secondario, collocato nell'età adulta tra i 20 e 30 anni (Hauser). La causa di tali picchi va ricercata, nella popolazione infantile, nell'alta frequenza di epilessia congenita legata ad anomalie di sviluppo, a cause genetiche o a problematiche perinatali; nella popolazione anziana è l'alta prevalenza della patologia cerebrovascolare a contribuire all'alta incidenza di forme di epilessia sintomatica. La causa del mini-picco, peraltro non riproducibile in tutti gli studi, può rappresentare la coda di presentazione di alcune forme benigne di epilessia generalizzata (mioclonica giovanile) che talora manifesta il proprio esordio clinico tonico-clonico generalizzato nell'età adulta.

In generale è emersa una incidenza più elevata di epilessia nei paesi in via di sviluppo, in tale contesto le curve per età presentano un picco più elevato in età infantile per la frequente presenza di infezioni peri e post-natali e valori stabilmente più alti nella popolazione giovane adulta (20-29) per la maggiore frequenza di forme di epilessia post-traumatica.



Nel corso degli anni le curve di incidenza per età si sono modificate, l'aumento della aspettativa di vita e quindi del rischio cerebrovascolare, ha incrementato notevolmente i tassi al di sopra dei 65 anni di età, andando a costituire e a rafforzare il secondo picco della "U" shaped curve; questo dato è stato evidenziato già dallo studio di Hauser che metteva a confronto ben 5 decenni (dal 1934 al 1984). Alcuni studi di incidenza condotti in Svezia sulla popolazione infantile hanno mostrato che dopo il 1975 si è registrato un significativo calo dei tassi, passando da 134/100.000 (Heijbel 1975) a 82/100.000 (Blom, 1978) nel giro di soli 3 anni, mantenendosi stabile nel tempo (Sidenvall 1993). La ragione di tale diminuzione va ricercata nel miglioramento dell'assistenza prenatale e nello sviluppo di programmi di vaccinazione, che si è verificato, in tempi diversi, in tutti i paesi industrializzati. Tutto questo ha contribuito a livellare il primo picco della curva e a rendere più simmetrica la distribuzione bimodale. Alla luce di tale ragionamento sembra difficile comprendere l'aumento del tasso di incidenza infantile registrato a Rochester nel decennio 1974-1984, dopo una iniziale prevedibile diminuzione progressiva della stessa tra il 1935 e 1974?. La risposta viene fornita dallo stesso Hauser: il miglioramento dell'assistenza perinatale, diminuisce il rischio di problematiche "epilettogene", ma dall'altro lato offre maggior possibilità di sopravvivenza a neonati sottopeso che presentano un altro rischio di sviluppo di complicanze neurologiche. Seguendo quest'ottica si può ipotizzare un aumento generale dei valori di incidenza crudi dei paesi più industrializzati, per la presenza di una popolazione estremamente anziana ad alto rischio cerebrovascolare e per il maggior tasso di sopravvivenza di pazienti (adulti e neonati) con complicanze neurologiche (spontanee o post-traumatiche).

#### **1.4.1.4 Sesso**

Quasi tutti gli studi documentano una maggiore incidenza nei maschi rispetto alle femmine (vedi tabelle precedenti) con un eccesso medio di circa 4-5 casi per 100.000 ab/anno. Solo raramente la differenza risulta statisticamente significativa.

Tale significatività (riferita all'incidenza cumulativa) è stata riscontrata in due lavori, come quello di Hauser e Olafsson, che sono ritenuti tra i più importanti nel nord America e in Europa. I motivi di questa "tendenza", vanno ricercati principalmente nel maggiore esposizione della popolazione maschile al trauma e alle patologie cerebrovascolari. La differenza di sesso risulta più evidente nei paesi in via di sviluppo, dove l'epilessia post-traumatica risulta la principale causa di epilessia secondaria.

#### **1.4.1.5 Razze e Etnie**

Solo gli studi condotti in realtà multirazziali come gli USA hanno permesso di valutare differenze di incidenza tra le varie etnie presenti, principalmente afroamericani, bianchi ispanici, bianchi non ispanici e asiatici. Lo studio di Annegers del 1999, condotto a Houston (Texas) non ha rilevato significative differenze. I medesimi risultati sono stati riportati da Benn nel 2008 nella popolazione di Manhattan. In entrambi gli studi, le uniche differenze di incidenza erano conseguenze di bias legati alla differenti stratificazioni delle etnie all'interno delle classi sociali.

#### **1.4.1.6 Situazione economico-sociale**

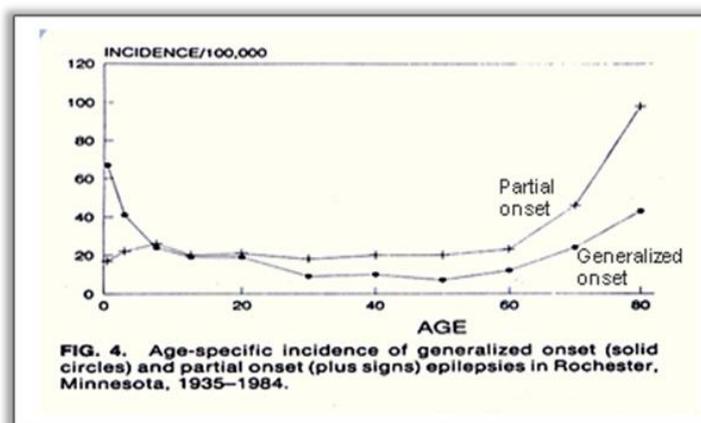
Se non si osservano differenze di incidenza tra le varie etnie, lo stesso non lo si può dire dal confronto delle varie classi sociali. Uno studio inglese del 2002 (Heaney, 2002) ha stratificato la popolazione di riferimento in 5 classi a differente espressione socio-economica, consentendo di rilevare una incidenza doppia di epilessia nei soggetti appartenenti alla classe più povera rispetto a coloro che appartenevano alla classe più agiata.

Il maggior rischio di esposizione ad eventi traumatici lavorativi e per atti di violenza può essere una sufficiente motivazione, tuttavia Hesdorffer nel 2005 (biblio), attraverso uno studio di incidenza population-based caso-controllo, ha mostrato come le classi socio-economiche più basse presentino un maggior rischio di epilessia indipendentemente dall'alta frequenza di comuni fattori di rischio, come traumi cranici e stroke.

Esistono inoltre determinati mestieri che più frequentemente si associano a epilessia; come prevedibile muratori, lavoratori su impalcature, autisti, addetti ai servizi della sicurezza pubblica e privata presentano un maggior rischio di malattia rispetto alla popolazione dei “colletti bianchi”. (Biblio Li et al 2008).

#### 1.4.1.7 Incidenza e Classificazione delle crisi:

La percentuale di crisi epilettiche incidenti focali e generalizzate varia a seconda dei diversi studi. Comunemente le crisi generalizzate appaiono più frequenti all’interno della popolazione infantile. Le epilessie sintomatiche sono più comuni nell’adulto e soprattutto nell’anziano, in quanto lesionali. Risulta significativa la distribuzione della “age-specific- incidence” relativa alle epilessie generalizzate e alle forme focali; appare chiaro come l’incidenza di forme generalizzate vada a costituire un picco precoce in età infantile per poi scendere nel corso delle successive fasce d’età con un lieve incremento dopo i 65 anni, viceversa le epilessie focali tendono ad aumentare esponenzialmente dopo la VI decade di vita, andando a costituire il secondo picco della “U Shaped Curve”.



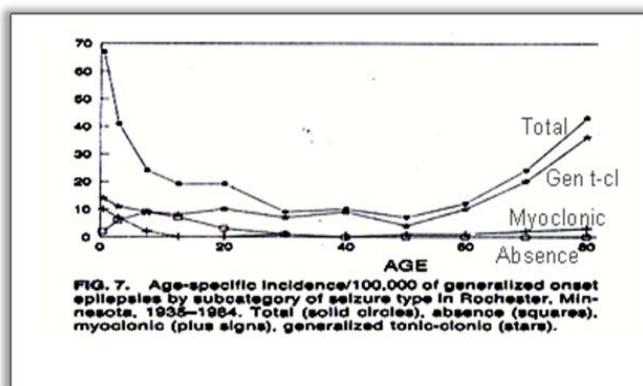
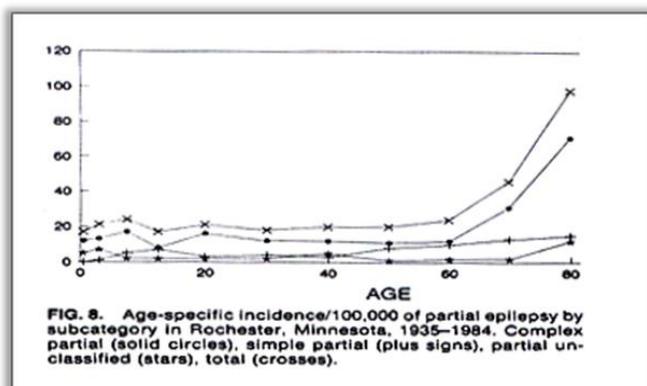
**TABLE 1. Incidence of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935-1984, age adjusted to the 1970 U.S. population**

Population	Male (900,475)	Female (1,002,882)	Total (2,003,357)
All epilepsy	49	41	44
Seizures			
All partial	28	24	25
Simple	7	5	6
Complex	18	15	16
Unknown	3	3	3
Secondarily generalized	17	13	15
All generalized	20	15	17
Absence	2	3	3
Myoclonic	1	1	1
Generalized tonic-clonic	14	8	10
Other	3	3	3
Unknown	1	2	2
Etiology			
Idiopathic	31	28	29
Remote symptomatic	18	14	15

*Epilepsia, Vol. 34, No. 3, 1993*

Il grosso studio di Hauser del 1993, ha analizzato la distribuzione della semeiologia delle crisi per singole fasce d'età. L'aumento di crisi focali dopo i 65 anni era legato principalmente a forme di epilessia con crisi focali complesse; i pazienti con crisi parziali semplici incrementavano di poco dopo la IV decade e rimanevano stabili nei decenni successivi. Spesso le crisi focali pure si associano a lesioni sostitutive del tessuto cerebrale, come neoplasie primitive e metastatiche, comparando mediamente due decenni prima rispetto al picco delle patologie cerebrovascolari.

Nello studio di Rochester, le crisi epilettiche generalizzate erano state suddivise in assenze, crisi miocloniche e tonico-cloniche. Assenze e epilessie miocloniche prevalevano nei primi decenni di vita, per poi progressivamente scomparire nelle decenni successive; le crisi generalizzate tonico-cloniche seguivano in parte un andamento proprio delle epilessie focali, con aumento di incidenza dopo i 60 anni. Tale similitudine può essere in parte legata alla difficoltà da parte del clinico di distinguere crisi epilettiche ad esordio focale con secondaria generalizzazione, da crisi primariamente generalizzate.



Per quanto riguarda la distribuzione geografica, gli studi di incidenza condotti nei paesi in via di sviluppo tendono a presentare una predominanza di crisi ad esordio generalizzato, mentre la tendenza opposta si verifica nei paesi industrializzati. Le motivazioni sono sostanzialmente simili a quanto descritto per la distribuzione all'interno delle fasce d'età. (Vedi tabella)

Va tuttavia segnalato che in tutti gli studi di incidenza si rileva una significativa quota di casi giudicati come “non classificabili” , riferiti verosimilmente a crisi tonico-cloniche senza chiare caratteristiche cliniche in grado di definirle come focali.

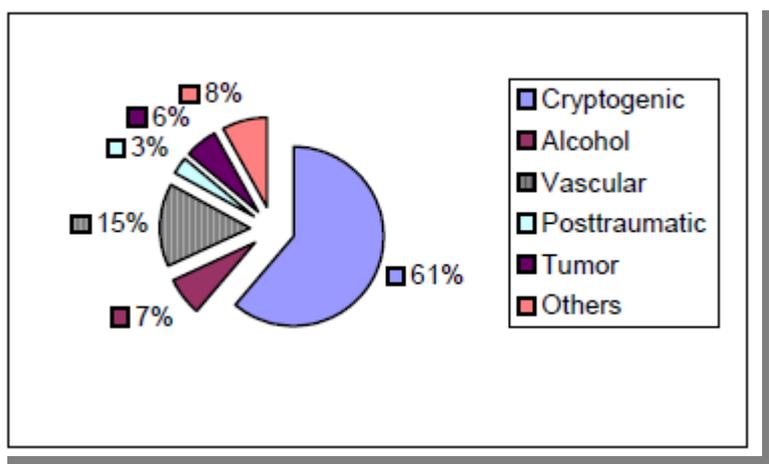
<b>Regione</b>	<b>Autore</b>	<b>Parziali (%)</b>	<b>Generalizzate (%)</b>	<b>Non class. (%)</b>
<b>Rochester, MN</b>	Hauser et al 1993	57	40	3
<b>Cile</b>	Lavados et al 1992	54	38	8
<b>Italia</b>	Granieri 1983	32	59	9
<b>Faer-oer</b>	Joensen 1986	51	39	10
<b>Islanda</b>	Olafsson, 1996 Olafsson, 2005	31 40	69 58	– 2
<b>Tanzania</b>	Rwiza 1992	32	58	10
<b>Etiopia</b>	Tekle-Haimanot 1997	20	69	11

#### **1.4.1.8 Incidenza dei fattori eziologici**

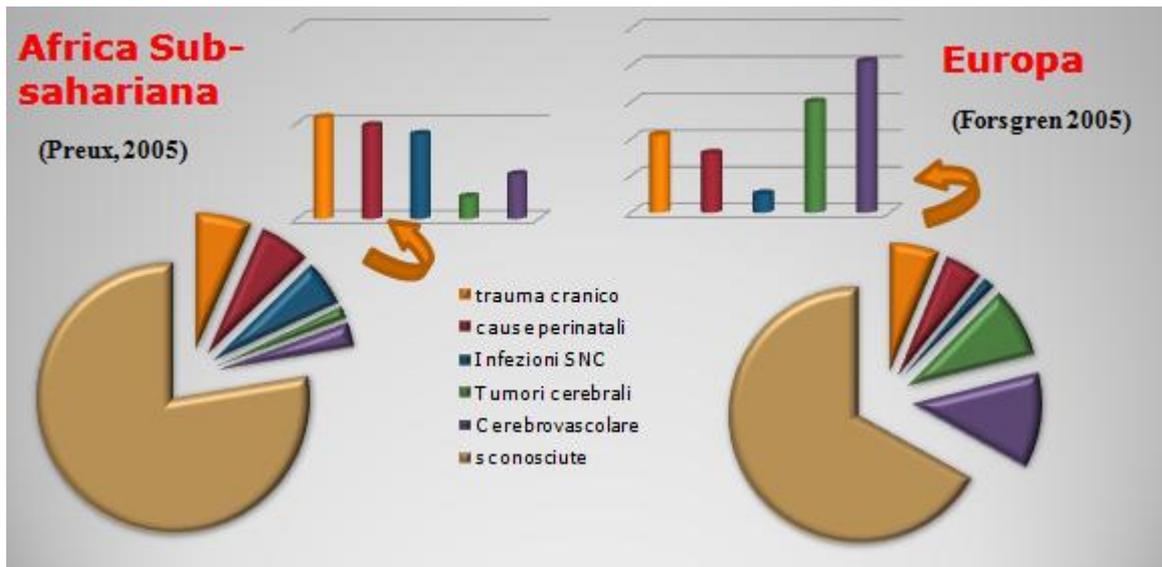
Per una corretta descrizione dell’eziologia delle forme di epilessia incidente, occorre fare riferimento alle linee-guida ILAE del 1993, con suddivisione delle epilessie sintomatiche (o etiologicamente determinate) in forme “remote” e “progressive”. Si richiamano a tal proposito le tabelle n..., con la suddivisione delle epilessie sintomatihce nelle categorie eziologiche principali: e. post-traumatica, e. cerebrovascolare, e. da infezione SNC, e. da neoplasia primitiva o secondaria, e. da cause pre e perinatali, e. post-encefalopatiche, e. da infezioni progressive, e. da patologie autoimmuni del SNC, e. da malattie metaboliche del SNC, e. da patologie neurodegenerative. L’utilizzo di tale classificazione eziologica negli studi successivi al 1993-95, ha permesso di stabilire un profilo eziologico delle varie forme di epilessia sintomatica, consentendo un confronto tra le varie aree geografiche e nel tempo.

Negli studi condotti su tutte le fasce d’età l’epilessia è associata a una causa in una percentuale variabile tra 14 e 45%, la rimanente percentuale è rappresentate da forme criptogenetiche (o probabili sintomatiche), forme idiopatiche e non classificabili. Con utilizzo su larga scala di tecniche di neuroimaging sempre più raffinate (Risonanza Magnetica

cerebrale su tutte), la quota di forme sintomatiche è progressivamente incrementata e sarà destinata a “eclissare” il gruppo delle epilessie criptogenetiche o non classificate. Le forme di epilessia sintomatica tendono a ad aumentare di incidenza a partire dalla IV decade (per effetto di e. da neoplasie, e. post-traumatica) , per poi aumentare esponenzialmente dopo la sesta decade, grazie all’alta frequenza di comparsa di patologie cerebrovascolari.



Il comportamento dei diversi fattori eziologici è certamente in relazione alle classi economico-sociali e alle aree geografiche di riferimento. In realtà geografiche culturalmente arretrate, con prevalenza dei lavori di manovalanza prevalgono eziologie tipo post-traumatico e talora infettivo, mentre nei paesi economicamente più sviluppati avranno un maggiore impatto le forme cerebrovascolari. Tale dato è sintetizzato dall’immagine seguente che mostra un confronto tra i tassi di eziologia incidente dello studio di Preux condotto in Africa Subsahariana e quello noto di Forsgren in svezia. Entrambi i lavori sono stati pubblicati nel 2005.



Il gruppo di epilessie definite come idiopatiche, negli studi “all ages” attuali, tende a rappresentare mediamente il 10% di tutte le forme di epilessia.

Le forme idiopatiche si mantengono prevedibilmente elevate nelle prime due decadi di vita, per la naturale tendenza a sviluppare precocemente il primo evento critico. Ne consegue che la percentuale di forme idiopatiche risulta elevata negli studi della popolazione infantile, mentre tende a scendere abbondantemente sotto il 10% nelle indagini condotte sulla popolazione adulta.

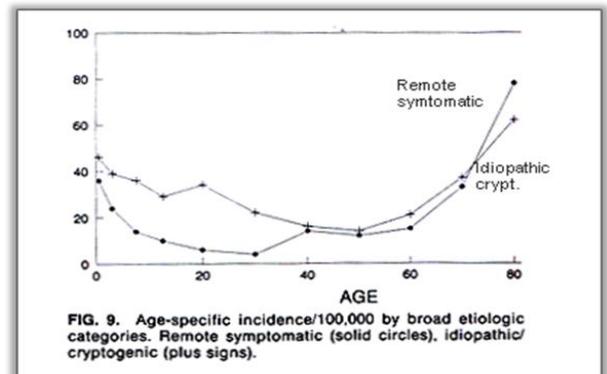
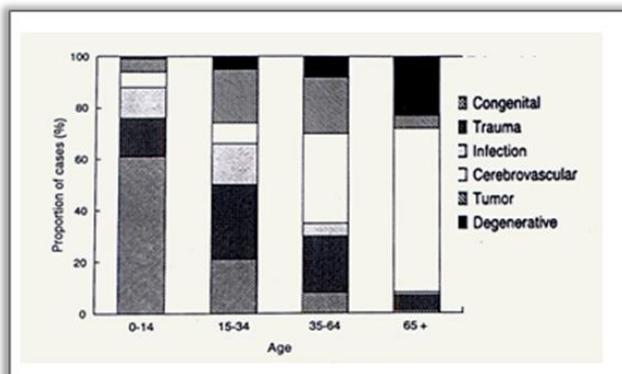


FIG. 9. Age-specific incidence/100,000 by broad etiologic categories. Remote symptomatic (solid circles), idiopathic/cryptogenic (plus signs).

#### 1.4.1.7 Incidenza e frequenza delle sindromi epilettiche

Nella popolazione generale la maggior parte dei casi incidenti è rappresentata dalle epilessie sintomatiche “localization-related” (codice 1.2 ILAE 1989), in minor misura dalle analoghe epilessie criptogenetiche o probabili sintomatiche (codice 1.3 ILAE 1989). Estremamente più bassa è la frequenza di forme idiopatiche “localization-related” (codice 1.1 ILAE 1989) e di tutte le sindromi epilettiche note, tipiche dell’infanzia.

Type	Rate (per 100,000)	Percentage of all cases
Idiopathic localization-related	1.7	7
Symptomatic localization-related	13.6	56
Juvenile myoclonic epilepsy	0.2–1.1	1–2.5
GTCS on awakening		1
West syndrome	0.9	1
Absence epilepsy	0.7–4.6	2–3
Lennox–Gastaut	0.9–4.0	1–3.2

Considerando la sola popolazione al di sotto dei 15 anni, le sindromi epilettiche più frequenti sono l’Epilessia Mioclonica Giovanile o Sindrome di Janz (codice ILAE 2.1.6.) con tassi di incidenza compresi tra 1-6 casi 100.000 ab/anno e la Sindrome di Lennox Gastaut (codice ILAE 2.2.2). Tra le epilessie idiopatiche del bambino, la forma certamente più frequente è l’epilessia a parossismi rolandici (codice ILAE 1.1.2) che rappresenta il 14-24% dei casi incidenti al di sotto dei 15 anni.

### Percent Distribution of Cases of Epilepsy in Children by Seizure Type and Epilepsy Syndrome

Seizure Type/Syndrome	Waler et al., 2000	Eriksson et al., 1997	Cowan et al., 1989	Sidenvall et al., 1996	Murphy et al., 1995*	Berg et al., 1999**	Kramer et al., 1998
Partial	57%	43%	22%	52%	58%	55%	42%
Simple Partial	12%	10%	6%	12%	2%	9%	9%
Complex Partial	31%	23%	8%	10%	30%	26%	12%
Secondarily Generalized	14%	9%	7%	23%	23%	29%	21%
Generalized	41%	44%	37%	43%	35%	45%	33%
Absence	9%	5%	2%	6% <sup>†</sup>	5%	16%	7%
Atypical Absence	13%	2%	3%			3%	<1%
T, C, T-C <sup>‡</sup>	14%	27%	24%	17%	23%	23%	12%
Myoclonic	5%	9%	1%	5%	3%	8%	2%
Atonic/Astatic	<1%	3%	2%		<1%	2%	<1%
Infantile spasms (West Syndrome)	<1%	8%	2%	2%	1%	4%	9%
Lennox-Gastaut Syndrome	4%	2%	2%	6%		<1%	2%
Juvenile Myoclonic Epilepsies	5%	2%		1%		2%	1%
Mixed Types		9%	1%				2%
Unclassifiable	1.5%	4%	40%	5%	7%	3%	12%
Total No. Cases	198	329	1,159	155	538	613	440

\*Lifetime prevalence by 10 years of age; "absence" includes all types (i.e., simple, atypical and not otherwise specified)

\*\*Includes cases initially diagnosed with epilepsy over a 4-year period. All other studies were of prevalent cases.

<sup>†</sup>Includes all types

<sup>‡</sup>T = tonic, C = clonic, T-C = tonic-clonic

#### 1.4.1.8 Incidenza Cumulativa

L'incidenza cumulativa rappresenta il rischio individuale di sviluppare l'epilessia nell'arco di un determinato intervallo di tempo. Gli studi di Olafsson (1996) hanno calcolato in Islanda un tasso di incidenza cumulativa dell'1% fino a un'età di 15 anni, il valore cresce successivamente a 1,9% a 55 anni, 3,6% a 75 anni, fino a raggiungere il 4,5% a 85 anni. In altre parole, una persona con una aspettativa media di vita pari a 85 anni, ha il 4,5% di possibilità di sviluppare una epilessia nel corso della propria vita. Il tasso raggiunge il 6% se si considerano anche le "unprovoked seizures". In linea teorica l'incidenza cumulativa a 80-85 anni dovrebbe coincidere con il tasso di prevalenza di epilessia attiva nella popolazione. In realtà, come si vedrà successivamente, gli studi di prevalenza mostrano degli indici significativamente inferiori, questo è verosimilmente in relazione a una notevole quota di pazienti con epilessia in remissione e a una maggiore mortalità dei pazienti con epilessia.

### **1.4.2. Prevalenza**

La prevalenza è una stima del numero di persone con epilessia in una popolazione di riferimento in un determinato momento o in un preciso intervallo di tempo. L'indice di prevalenza è espressione di un relazione dinamica esistente tra casi incidenti (nuovi casi), casi di epilessia attiva o in remissione e decessi di casi pregressi. Si stima nel mondo una prevalenza media pari a 4-10 per 1000 abitanti. In Europa, considerando un tasso medio di 6 x 1000/ab, si calcola che un totale di 3,1 milioni di persone siano affette da epilessia attiva. Esistono più studi epidemiologici di prevalenza che di incidenza, per la relativa semplicità nella raccolta dei dati e la minore necessità di rigidità metodologica. Buona parte dei lavori di prevalenza, utilizzano il sistema del "door-to-door survey", metodologia indubbiamente di facile utilizzo, soprattutto per realtà geografiche difficili come i paesi in via di sviluppo. I rimanenti studi adottato una metodologia "record-based" con raccolta dei casi sulla base dei dati clinici e elettroencefalografici raccolti per ciascun soggetto che avesse avuto anche un solo contatto con l'area sanitaria di riferimento. Questo sistema di accertamento dei dati è chiaramente applicabile in solo in realtà che prevedano un sistema sanitario capillare che raggiunga ogni singolo individuo del distretto in esame. Sono pertanto studi maggiormente sofisticati rispetto ai precedenti e pertanto sono generalmente condotti nei paesi economicamente avanzati.

#### **1.4.2.1 Prevalenza per aree geografiche**

In una review di Banerjee e Hauser sono stati considerati un totale di 48 studi di prevalenza di epilessia o crisi epilettiche non provocate, 29 di loro utilizzavano il sistema "porta a porta" ed erano stati condotti in realtà geografiche arretrate dal punto di vista sanitario (Ecuador, Bolivia, Turchia, India, Pakistan, Arabia Saudita, Ecuador, Honduras, Nigeria, Etiopia, Tanzania, Kenia , Uganda, Isola di Guam) . In tali aree il tasso di prevalenza grezzo e standardizzato è mediamente 1,5-2 volte rispetto alla media mondiale, i tassi più elevati si raggiungono in Sudamerica (Ecuador (biblio), Honduras (biblio) e Boliva) con valori compresi tra 14 e 22 casi x

1000/ab. Uno studio di Lavados (Chile), basato sui registri medici, e non sulle indagini “porta a porta”, ha ottenuto un valore di 17 x1000/ab. In Africa i valori sono generalmente più bassi con un massimo di 12,5-13,2 casi ottenuto in Zambia e in Tanzania, verosimilmente in relazione a difficoltà maggiori nella raccolta dei dati. Non vengono considerati significativi i valori di 22 e 41 casi/1000/ab riscontrati in due vecchi studi condotti in Ecuador (biblio) e Nigeria (biblio), per la presenza di vizi metodologici e la successiva smentita in termini numerici da lavori successivi nelle medesime aree geografiche. Gli studi asiatici, in gran parte provenienti dall’India e solo raramente dalla Cina, mostrano valori compresi tra i 4 e 10 casi, con un picco massimo registrato in Pakistan e Turchia (9,8 e 10,2/1000/ab). L’unica ricerca epidemiologica asiatica condotta con metodologia “record-based” ha ottenuto un tasso di 7,2/1000/ab (Thailandia, Biblio). Da segnalare che al momento risultano sostanzialmente assenti dati dall’industrializzato Giappone

Prevalence of recurrent unprovoked seizures in population-based door-to-door survey studies of all ages.						
Region	Reference	Gender	Population	Number of cases	Prevalence (per 1000)	
					Crude	Age-adjusted to 2000 US standard population
<i>North America</i>						
Mississippi	Haerer et al., 1986	M > F	23,597	160	6.8	7.1
New York	Kelvin et al., 2007 <sup>a</sup>	M < F	208,301	42	5.2	5.0
<i>Central and South America</i>						
Ecuador	Cruz et al., 1985	M < F	1,113	19	17.1	22.2
Ecuador	Placencia et al., 1992	M < F	72,121	575	8.0	9.1
Ecuador	Basch et al., 1997	M > F	221	5 <sup>b</sup>	22.6	11.4
Bolivia	Nicoletti et al., 1999	M < F	10,124	112	11.1	14.0
Honduras	Medina et al., 2005	M < F	6,473	100	15.4	16.0
Argentina	Melcon et al., 2007	M < F	17,049	64	3.8	3.7
<i>Europe</i>						
Italy	Reggio et al., 1996	M < F	9,956	27	2.7	2.7
Italy	Rocca et al., 2001	M > F	24,496	81	3.3	3.3
Turkey	Onal et al., 2002	M > F	2,817	17	6.0	7.0
<i>Asia</i>						
China	Li et al., 1985	M > F	63,195	289	4.6	4.4
India	Koul et al., 1988	M > F	63,645	157	2.5	2.2
India	Bharucha et al., 1988	M > F	14,010	50	3.6	3.6
Pakistan	Aziz et al., 1997	M < F	24,130	241	9.9	9.8
Turkey <sup>c</sup>	Aziz et al., 1997	M > F	11,497	81	7.0	6.6
Turkey <sup>c</sup>	Karaagac et al., 1999	M > F	4,803	49	10.2	10.2
India	Radhakrishnan et al., 2000	M > F	238,102	1,175	4.9	4.4
Saudi Arabia	Al Rajeh et al., 2001	M > F	23,700	155	6.5	5.1
<i>Africa</i>						
Nigeria	Osuntokun et al., 1982	M < F	903	33	37	41.0
Nigeria	Osuntokun et al., 1987	M < F	18,954	101	5.3	4.9
Nigeria	Longe and Osuntokun, 1989	M < F	2,925	18	6.2	4.7
Ethiopia	Tekle-Haimanot et al., 1990	M > F	60,820	316	5.2	5.4
Tanzania	Rwiza et al., 1992	M < F	18,183	185	10.2	12.5
Tunisia	Attia-Romdhane et al., 1993	M > F	35,370	141	4.0	3.9
Kenya	Snow et al., 1994	M > F	7,450 (5+)	30	4.0	3.7
Uganda	Kaiser et al., 1996	M < F	4743	61	12.9	9.2
Zambia	Birbeck and Kalichi, 2004	M > F	55,000	799	14.5	13.2
Tanzania	Dent et al., 2005	M > F	4,905	42	8.6	6.8
<i>Pacific Islands</i>						
Guam	Mathai et al., 1968	—	6,967	16	2.3	2.7

#### 1.4.2.4 Prevalenza e sesso

Per quanto concerne i paesi industrializzati, la strada è stata segnata dai dati americani dello studio di Hauser a Rochester, nel corso dei 5 decenni di riferimento il tasso di prevalenza è salito da 2,5 (1940) a 7,1 (1980). I medesimi risultato si sono ripetuti in uno studio "door to door" nella regione del Mississippi del 1986 (7,1 x1000).

In Europa occorre citare storicamente il lavoro di Granieri et pubblicato nel 1982 , relativo al distretto di Copparo, con indice di prevalenza standardizzato pari a 6.1 x 1000/ab. Più recentemente va citato Forsgren sia per il lavoro pubblicato nel 1992 (unendo i dati della popolazione infantile di Sindvall) relativo alla svezia (prevalenza 5,2 x 1000), sia per la review pubblicata nel 2005 (biblio), dove ha raccolto e suddiviso i principali lavori epidemiologici europei.

Prevalence of epilepsy in population-based interview or record-based studies of adults of all ages.						
Region	Reference	Gender	Population (age)	Number of cases	Prevalence (per 1000)	
					Crude	Age-adjusted to 2000 US standard population
<i>North America</i>						
Rochester, MN 1940	Hauser et al., 1991	M > F	24,764	66	2.7	2.7
Rochester, MN 1950	Hauser et al., 1991	M > F	28,241	124	4.4	4.5
Rochester, MN 1960	Hauser et al., 1991	M > F	39,005	198	5.1	5.5
Rochester, MN 1970	Hauser et al., 1991	M > F	52,629	285	5.4	5.7
Rochester, MN 1980	Hauser et al., 1991	M < F	56,477	383	6.8	7.1
<i>Central and South America</i>						
Chile	Lavados et al., 1992	M < F	17,694	314	17.7	17.6
<i>Europe</i>						
England	Brewis, 1966	—	497,707	340	4.8	5.5
Norway	De Graaf, 1974	M = F	213,116	749	3.5	3.6
Italy	Granieri et al., 1983	M > F	45,153	278	6.2	6.3
Faroese	Joensen, 1986	M > F	43,609	333	7.6	7.7
Italy	Maremmi et al., 1991	M > F	9,549	51	5.1	5.2
Sweden	Sidvall et al., 1996/Forsgren, 1992	M > F	129,005	868	5.2	5.1
Italy	Giuliani et al., 1992	M > F	45,258	235	5.2	5.3
Iceland	Olafsson and Hauser, 1999	M > F	89,656	428	4.8	4.3
Spain	Luengo et al., 2001	—	98,405	394	4.0	4.1
Aeolian Islands	Gallitto et al., 2005	M < F	13,431	42	3.1	3.0
Croatia	Bielen et al., 2007	M > F	212,069	1022	4.8	4.8
<i>Asia</i>						
Thailand	Asawavichienjinda et al., 2002	M < F	2,069	15	7.2	7.1

Prevalence of epilepsy in studies in which diagnostic criteria cannot be established.						
Region	Reference	Method	Population	Number of cases	Prevalence (per 1000)	
					Crude	Age-adjusted
<i>North America</i>						
Canada	Wiebe et al., 1999	Door-to-door; self-report	—	313	5.8	5.2
Canada	Tellez-Zenteno et al., 2004	Door-to-door; self-report	49,026	241	4.9	5.0
<i>Europe</i>						
Italy	Beghi et al., 1991	Computerized database	51,220	199	3.9	4.0
England	Wallace et al., 1998	Computerized database	2,052,922	10,564	5.1	5.1
Denmark	Christensen et al., 2007	Computerized database	4,977,482	28,303	5.7	5.5

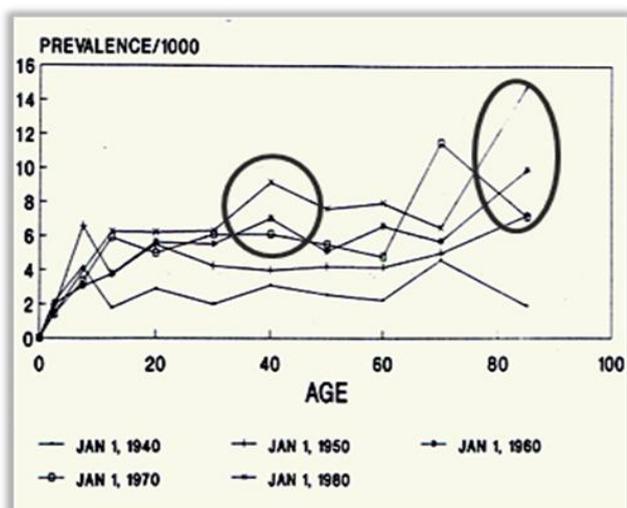


#### 1.4.2.2. Prevalenza e fasce d'età

Esistono numerosi studi condotti in Europa sui bambini (0-15 anni), con indici di prevalenza media compresi tra 3.2 e 4.5. Pochi sono i lavori rivolti esclusivamente alla popolazione adulta (Oun, Forsgren, Keranen) con tassi di prevalenza compresi tra 4.0 e 5.2.

In generale, estrapolando i dati dai principali lavori "all ages", gli indici di prevalenza nel bambino (0-15) e nell'adulto (15-59) tendono mediamente a sovrapporsi ad un valore di 5,5, con oscillazioni comprese tra 3.3 e 9.6. Nei lavori più recenti si è assistito a un progressivo aumento della prevalenza nella terza fascia d'età. Nei primi studi epidemiologici (Granieri et

al) l'anziano tendeva a presentare i tassi di prevalenza più bassi delle 3 fasce d'età principali, verosimilmente in relazione a una certa difficoltà nell'identificare casi di epilessia in pazienti affetti da patologie multisistemiche. Uno studio tedesco (de La court 1996) ha calcolato un tasso di incidenza pari a 6.1 nella fascia d'età 55-64, con progressivo aumento a 9.7 (quasi 1%) nella fascia 85-94. Ne risulta che la curva di prevalenza per fasce d'età tende a presentare un andamento in salita nel primo decennio di vita per poi mantenersi stabile fino ai 65 anni e riprendere un andamento ascendente. In realtà le curve ottenute da Hauser tendevano a presentare, nelle ultime due decadi, anche un picco intermedio nella fascia di età compresa tra i 35 e 40 anni, costituito prevalentemente da epilessie focali. Nei paesi in via di sviluppo tale picco tende ad anticipare di circa 15 anni, ed è espressione delle forme di epilessia post-traumatica correlate all'inizio dell'attività lavorativa all'interno della popolazione maschile.



**Table 3** Prevalence (per 1000) of active epilepsy in Europe, by age

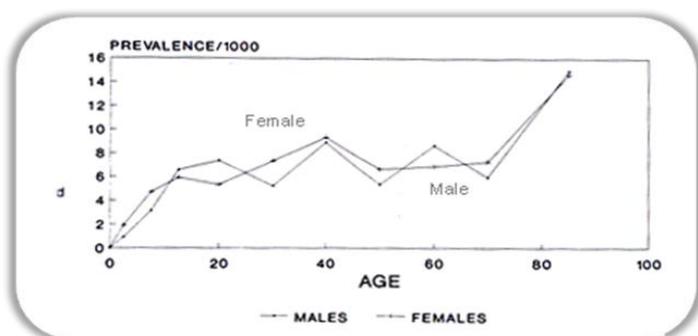
Author (year), country	0-19 years	20-59 years	60+ years
Granieri <i>et al.</i> (1983), Italy	9.3	5.7	3.0
Maremmani <i>et al.</i> (1991), Italy	6.3	4.9	4.5
Joensen (1986), Faeroes, Denmark	6.5	8.6	7.3
Olafsson and Hauser (1999), Iceland <sup>a</sup>	3.4	5.0	6.5
Rocca <i>et al.</i> (2001), Italy <sup>b</sup>	3.5	3.3	4.2
Keränen <i>et al.</i> (1989), Finland		6.6	5.4
Forsgren (1992), Sweden		5.8	4.7
Õun <i>et al.</i> (2003a), Estonia		5.4	4.8
Luengo <i>et al.</i> (2001), Spain <sup>c</sup>	4.6	3.9	4.7
Median; range	5.5; 3.4-9.3	5.4; 3.3-8.6	4.7; 3.0-7.3

<sup>a</sup>Age groups 0-14, 15-64 and 65+ years; <sup>b</sup>0-19, 20-69 and 70+ years; <sup>c</sup>11-20, 21-60, 61+ years.

### 1.4.2.3 Prevalenza e Sesso

I tassi di prevalenza risultano più alti nel maschio rispetto alle donne nella maggior parte degli studi (vedi tabelle). Tuttavia tale differenza è raramente statisticamente significativa. Solo in

un lavoro condotto in India nel territorio di Bombay (Bharucha 1988) la prevalenza nei maschi era superiore al doppio delle femmine (5.1 vs 2.2); in realtà in tale popolazione esisteva un Bias “culturale” che tendeva a sottostimare l’epilessia nel sesso femminile, in quanto considerata patologia sconveniente ai fini del matrimonio.



Prevalence date	Male	Female	Total
1/1/1940	3.6	2.1	2.7
1/1/1950	6.4	3.3	4.6
1/1/1960	6.2	5.0	5.4
1/1/1970	6.2	4.9	5.7
1/1/1980	6.4	7.1	6.8

Prevalence (per 1000) of active epilepsy in Europe, by gender

Author (year), country	Males	Females	Age	M/F cases
Granieri <i>et al.</i> (1983), Italy	7.1	5.2	All ages	156/122
Maremmanni <i>et al.</i> (1991), Italy	5.6	4.6	All ages	27/24
Giuliani <i>et al.</i> (1992), Italy	5.5	4.9	All ages	119/116
Beghi <i>et al.</i> (1991), Italy	NA	NA	All ages	124/75
Joensen (1986), Faeroes, Denmark	M > F non-significant		All ages	176/157
Olafsson and Hauser (1999), Iceland	5.2	4.3	All ages	239/189
Rocca <i>et al.</i> (2001), Italy	3.5	3.2	All ages	42/39
Keränen <i>et al.</i> (1989), Finland	7.4	5.2	Adults	703/530
Forsgren (1992), Sweden	5.8	5.3	Adults	370/343
Õun <i>et al.</i> (2003a), Estonia	6.9	4.0	Adults	227/169
Luengo <i>et al.</i> (2001), Spain	NA	NA	Children > 10 and adults	194/221
Brorson (1970), Sweden	NA	NA	Children 0–19 years	90/105
Sidenvall <i>et al.</i> (1996), Sweden	4.0	4.5	Children 0–16 years	74/81
Waalder <i>et al.</i> (2000), Norway	6.0	4.2	Children 6–12 years	119/79
Sillanpää (1973), Finland	3.6	2.8	Children 0–15 years	198/150
Eriksson and Koivikko (1997), Finland	4.1	3.8	Children 0–15 years	174/155
Endziniene <i>et al.</i> (1997), Lithuania	4.7	3.8	Children 0–15 years	213/165
Beilmann <i>et al.</i> (1999), Estonia	3.8	3.2	Children 0–19 years	311/249
Cavazzuti (1980), Italy	NA	NA	Children 5–14 years	108/70

NA: not available.

#### **1.4.2.4 Prevalenza in rapporto alle razze e etnie**

Come per l'incidenza, anche per la prevalenza i pochi dati significativi provengono da studi condotti da società multietniche come quella americana. Haerer nel 1986 riportò un tasso di prevalenza (aggiustata per età) più alto nella popolazione afro-americana rispetto alla popolazione caucasica (8.2 vs 5.4); lo studio seguiva la metodologia "door to door". Un lavoro inglese più recente basato sulla revisione di dati clinici e elettroencefalografici (Wright 2000) ha mostrato un tasso di prevalenza significativamente più basso (3.6 vs 7.8) nella popolazione con origini sud-asiatiche (pakistan, india) rispetto al resto della popolazione, con un OR pari a 0.46.

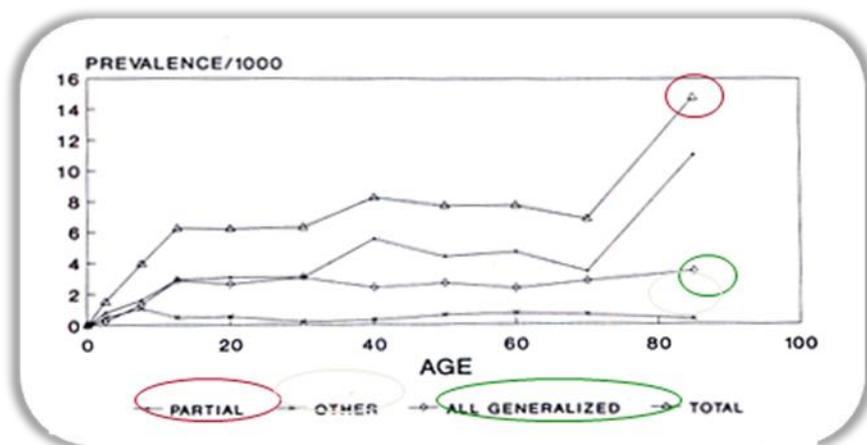
#### **1.4.2.5 Prevalenza e fattori economico-sociali**

La letteratura recente ha riportato una associazione tra prevalenza di epilessia attiva e stato economico- sociale. I dati provengono dal Brasile (Norohna 2007), Zambia (Birbeck 2007) e USA (Kelvin 2007), ossia zone dal profilo socio-economico profondamente diverso. In particolare lo studio Brasiliano ha ottenuto un tasso di prevalenza di epilessia attiva 5 volte più alto nei soggetti con un basso livello sociale e economico rispetto ai gruppi più benestanti.

#### **1.4.2.6 Prevalenza secondo la classificazione delle crisi**

La possibilità di poter fare analisi sulla classificazione delle crisi all'interno della popolazione di riferimento è strettamente in relazione alla validità metodologica dello studio epidemiologico. Solo la metà degli studi di prevalenza sono stati in grado di esprimere dati in merito, ma in realtà metà di essi hanno riportato una netta prevalenza di forme generalizzate, esprimendo una limitazione nelle capacità di classificazione dei singoli casi. Considerando gli studi principali, è stato osservata comunque una predominanza di epilessia con crisi generalizzate negli studi italiani (Granieri et al 1983, Rocca et al, 2001). Negli studi più recenti, dal 1990 in poi, risultano prevalere senza dubbio le forme focali, con una frequenza compresa tra il 55 e 65% di tutte le epilessie. Le sindromi epilettiche con crisi focali sono espressione spesso di

eziologie lesionali e pertanto tendono a manifestarsi prevalentemente nella terza età, mentre le epilessie generalizzate tendono ad associarsi alle prime due decadi di vita.



#### 1.4.2.7 Prevalenza delle sindromi epilettiche

I tassi di prevalenza delle principali sindromi epilettiche fanno riferimento principalmente ai dati di Hauser (biblio) e sono indicati nella sottostante tabella. L'epilessia mioclonica giovanile rappresenta la forma sindromica più diffusa, corrispondente al 2,5% della popolazione prevalente con epilessia. All'interno della popolazione infantile appare più frequente la Sindrome di Lennox Gastaut (1-3-3/10.000 nei bambini).

Sindrome Epilettica	Prevalenza
Sdr. Lennox Gastaut	2-6 x 100.000
Sdr . di Janz	3 x 10.000
Epilessia idiopatica localization related (sintomatica)	2.4-4 x 10.000

#### 1.4.2.8 Frequenza delle crisi nella popolazione prevalente

Negli studi population based europei esiste una percentuale compresa tra il 40 e 50% di pazienti con epilessia prevalente liberi da crisi da almeno un anno, la percentuale scende

progressivamente a 20-30% considerando pazienti con crisi pluriannuali (1-11 crisi/anno) e crisi plurimensili (12-51/anno).

Author (year), country	Seizure free (≥1 year)	< 1/month	12-50/year	> 50/year
Olafsson and Hauser (1999), Iceland	36			
Forsgren (1992), Sweden	44	32	13	11
Sidenvall <i>et al.</i> (1996), Sweden	48	23	8	20
Waler <i>et al.</i> (2000), Norway	31	29	40 (all with > 12/year)	
Eriksson and Koivikko (1997), Finland	53	30	17 (all with > 12/year)	
Tidman <i>et al.</i> (2003), England		45 <sup>a</sup>	25	30

<sup>a</sup>Includes children who were seizure free.

I dati rimangono comunque piuttosto eterogenei tra uno studio e l'altro per le note difficoltà di identificare i casi, le crisi e di interpretare i diari delle crisi dei singoli pazienti. Va inoltre sottolineato il ruolo della terapia, che può incidere significativamente sulla frequenza degli episodi critici.

La presenza di ritardo mentale in età infantile rappresenta un fattore di rischio per una maggiore ricorrenza delle crisi; la proporzione di soggetti prevalenti con crisi plurisettimanali o giornaliere passa da un 10-15% (Forsgren 1990) a un 45% se si considerano solo i pazienti sotto i 15 anni con ritardo mentale (Steffenburg 1998).

#### 1.4.2.9 Prevalenza dei fattori eziologici

Attualmente, considerando tutti gli studi, esiste un 60% di epilessie prevalenti idiopatico-criptogenetiche contro un 40% di forme prevalenti ad eziologia determinata.

In passato gli studi riportavano una notevole predominanza di epilessia a eziologia sconosciuta, con prevalenza delle forme criptogenetiche rispetto alle idiopatiche. Rimanevano relativamente poche le epilessie ad eziologia determinata. A tutt'oggi studi condotti in africa riportano un'alta proporzione di casi a eziologia indeterminata, soprattutto se confrontati con

lavori contemporanei condotti in nord-america e europa. Questa differenza è legata alla difficoltà di utilizzo nella raccolta e classificazione dei dati di indagini diagnostiche adeguate alla definizione dell'eziologia.

Etiology of epilepsy in population-based prevalence studies of all ages.						
Region	Reference	Symptomatic (%)		Unknown (%)		Unclassified (%)
		Progressive	Remote	Idiopathic	Cryptogenic	
<i>North America</i>						
Mississippi	Haerer et al., 1986	37		63		—
Minnesota	Hauser et al., 1991	24		76		—
<i>Central and South America</i>						
Chile	Lavados et al., 1992	30		70		—
Bolivia	Nicoletti et al., 1999	21		79		—
Honduras	Medina et al., 2005	62		8	30	—
<i>Europe</i>						
Italy	Granieri et al., 1983	40		60		—
Sweden	Forsgren, 1992*	35		65		—
Italy	Giuliani et al., 1992	34		66		—
Iceland	Olafsson and Hauser, 1999	7	31	62		—
Spain	Luengo et al., 2001	28		33	36	3
Aeolian Islands	Gallitto et al., 2005	13		87		—
<i>Asia</i>						
India	Bharucha et al., 1988	2	21	77		—
Turkey	Karaagac et al., 1999	2	20	78		—
<i>Africa</i>						
Nigeria	Osuntokun et al., 1982	9		91		—
Tanzania	Rwiza et al., 1992	12		88		—
Tunisia	Attia-Romdhane et al., 1993	23		76		—
Tanzania	Dent et al., 2005	26		74		—

\* This study includes only individuals age 17 and over.

Il miglioramento del metodo di accertamento dei casi, lo sviluppo delle tecniche di neuroimaging e soprattutto la distribuzione su larga scala di apparecchiature neuro radiologiche, ha consentito una migliore definizione eziologica delle epilessie. L'avvento della Risonanza Magnetica cerebrale ha portato negli ultimi 10 anni alla cancellazione di numerosi casi di epilessia prevalente definita in passato come criptogenetiche, per il riscontro di lesioni epilettogene non rilevabili con le precedenti indagini. Il termine "probabili-sintomatiche" introdotto nella classificazione ILAE 2003 sottolinea l'importanza delle indagini neuroradiologiche per la caratterizzazione di lesioni al momento solo ipotizzabili; spesso

epilessie criptogenetiche diventano sintomatiche passando da una struttura sanitaria all'altra. Non va inoltre dimenticato il ruolo della neuro genetica; negli ultimi anni sono state scoperte diverse forme di epilessia idiopatica correlate a determinate mutazioni genetiche, tanto che la nuova proposta classificativa ILAE del 2010 ha inserito la nuova categoria di epilessie geneticamente determinate, creando problemi ai clinici e soprattutto agli epidemiologi nel collocare queste forme nelle epilessie a eziologia nota o nelle forme idiopatiche.

Se negli studi di incidenza le forme di epilessia criptogenetica o probabile sintomatica sono destinate a ridursi a valori estremamente bassi, negli studi di prevalenza, ancora per diversi anni, rimane e rimarrà una significativa quota di epilessie di eziologia ignota per la stazionarietà diagnostica dei casi prevalenti più "antichi".

I fattori eziologici sono sostanzialmente gli stessi considerati per l'incidenza. Analogamente al discorso fatto in precedenza, gli studi di prevalenza differiscono da quelli di incidenza per la persistenza di fattori eziologici "obsoleti" rilevabili nella popolazione di pazienti con epilessia sintomatica vecchia data. Sicuramente l'eziologia cerebrovascolare rimane la causa prevalente più diffusa nei paesi industrializzati, ma con impatto minore rispetto alle forme incidenti, perché rimane un contingente di epilessie secondarie post-traumatiche, da cause pre e peri natali etc che si mantiene nel tempo.

### **1.5 FATTORI DI RISCHIO PER EPILESSIA**

Esistono fattori eziologici per cui è stata stabilita una diretta relazione causa-effetto per lo sviluppo di epilessia. Tale discorso vale per i traumi cranici, disordini cerebrovascolari e infezioni del SNC, che in virtù della diretta causalità sono responsabili di crisi epilettiche sintomatiche acute (5% dei casi) con un prevedibile aumentato rischio di sviluppo di epilessia. Vengono di seguito passati in rassegna i vari fattori di rischio eziologici stabiliti dalle linee-guida ILAE 1993 (Vedi tabella precedente)

Il trauma cranico si associa a un rischio di epilessia 3 volte superiore rispetto alla popolazione normale. La presenza di una lesione penetrante, l'alterazione prolungata dello stato di coscienza si associano ad un'alta percentuale di sviluppo di epilessia post-traumatica (da 10% al 50% a seconda della gravità). Il rischio rimane elevato per i primi 5 anni in un trauma cranico minore, mentre occorrono 15-20 anni prima di normalizzare il rischio dopo un trauma cranico severo.

Pazienti con disordini cerebrovascolari acuti presentano un rischio aumentato di circa 20 volte rispetto alla popolazione normale; come per il trauma cranico i valori rimangono elevati nei 5 anni successivi allo stroke ischemico o emorragico. Esiste una differenza tra lesioni ischemiche e emorragiche, il rischio di sviluppo di epilessia appare più alto nelle seconde (intraparenchimali e sub aracnoidee) , per il maggiore effetto irritativo dei prodotti di degradazione dell'emoglobina.

Le infezioni del SNC, mediamente si associano a un rischio triplicato, i valori risultano più elevati in caso di meningiti batteriche (5 volte) e di encefaliti virali (10 volte).

Le neoplasie cerebrali spesso presentano come sintomo iniziale una crisi epilettica focale, questo avviene in circa il 30% dei pazienti. Tra le patologie neurodegenerative , la Malattia di Alzheimer è quella che si associa a un maggior rischio di epilessia; si calcola che dopo 10 anni di malattia circa il 10% dei pazienti presenta crisi epilettiche.

Tra le patologie autoimmuni del SNC, la Sclerosi multipla presenta un rischio aumentato di 3.4 volte. Il consumo di alcool vede un rischio di epilessia proporzionale al "daily intake" del soggetto, con aumento di oltre 20 volte per consumi alcolici superiori ai 300g/die.

Per quanto concerne fattori di rischio non eziologici, è stato calcolato che la familiarità per epilessia aumenta il rischio di malattia di 2,5 volte.

La presenza di handicap neurologici alla nascita si associa prevedibilmente ad un elevato rischio per epilessia, in quanto sono espressione sintomatica di verosimili lesioni o anomalie di sviluppo cerebrale.

Risk factors: (n. fold of increased risk)
- <b>Head injury with brain involvement : 3 fold</b>
- <b>Cerebrovascular disease: 20 fold (first five years)</b>
- <b>Infection SNC: 3 fold</b>
- <b>Bacterial men. : 5 fold</b>
- <b>Viral encephalitis: 10 fold</b>
- <b>Brain Tumours: small increased risk</b>
- <b>Alzheimer: 5 fold (after 10 years of history)</b>
- <b>SM: 3,4 fold</b>
- <b>Alcohol intake (&gt;300g): 20 fold</b>
- <b>Family History : 2,5 fold</b>

Fattore di rischio	O.R	Intervalli 95%
family history of epilepsy	7.8	3.2-18.8
history of febrile seizures	7.7	4.3-14.0
birth by complicated delivery	6.8	2.1-21.8
neonatal seizures	7.8	1.7-35.4

Notevole interesse ha destato nel corso degli anni il ruolo delle convulsioni febbrili. Una percentuale compresa tra il 2 e 5% di tutti i bambini ha manifestato questo evento nelle primi fasi della vita. Esistono dei “fattori di rischio” per l’epilettogenicità delle convulsioni febbrili: - punteggio APGAR basso, presenza di deficit neurologici permanenti dopo le prime convulsioni, convulsioni focali, presenza di paralisi post.critica, familiarità per epilessia).

### 1.6. INDICI PROGNOTICI DI EPILESSIA

Si calcola che circa il 30% dei pazienti presentano un epilessia di grado lieve, che non richiede trattamento; un 30% è affetto da un a forma facilmente controllabile dai farmaci, il 20% presenta un quadro di epilessia che risponde solo parzialmente alle terapia e infine un 20% di pazienti definiti farmaco-resistenti (Sander 1993).

Diverse sindromi epilettiche (Sindrome di West, encefalopatie epilettiche infantili precoci, epilessia mioclonica severa dell’infanzia, epilessia parziale continua, Sindrome di Lennox Gastaut, etc) si associano a una cattiva prognosi in termine di frequenza di crisi, di risposta al trattamento e di qualità di vita. Viceversa altre forme di epilessia (crisi di assenza del bambino, epilessia rolandica, epilessia a punte occipitali, convulsioni neonatali benigne, epilessia della terza età) tendono a presentare una prognosi migliore.

■ **Poor Prognosis:**

- early infantile epileptic encephalopathies**
- neonatal convulsions**
- severe myoclonic epilepsy of infancy**
- epilepsia partialis continua**
- Lennox–Gastaut**
- Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia)**
- progressive myoclonic epilepsy of various types**
- complex partial seizures**
- nonconvulsive generalized status epilepticus**
- Epilepsy due to cortical dysplasias**

■ **Good Prognosis:**

- childhood absence seizures**
- benign epilepsies of childhood (rolandic, benign occipital epilepsy, benign neonatal convulsions)**
- epilepsy in the elderly**
- febrile seizures**
- benign idiopathic neonatal convulsions**

E' stato valutato che il rischio di ricorrenza dopo una singola crisi epilettica è del 67% nel primo anno e del 78% entro i primi tre anni, si tratta di dati riferiti all'unico studio attendibile in materia, in quanto prospettico (National General Practice Study of Epilepsy- Sander 1990). Chiaramente il rischio di ricorrenza è legato all'eziologia dell'epilessia e alla presenza di determinati fattori di rischio. Maggiori predittori negativi in tal senso sono la presenza di una pregressa lesione cerebrale, un età inferiore a 15 anni o superiore a 65 anni, la presenza di

anomalie epilettiformi frequenti all'EEG e la presenza di familiarità per epilessia e l'esordio con uno stato epilettico.

Una volta iniziato un trattamento con farmaci antiepilettici, l'intervallo di tempo necessario per raggiungere un buon controllo delle crisi è inversamente proporzionale alla frequenza annuale delle crisi prima della terapia, al numero di farmaci utilizzati, alla presenza di deficit neurologici focali, alla persistenza di anomalie elettroencefalografiche, alla semeiologia delle crisi e all'età di inizio del trattamento (> 16aa)

Prognostic variable	RR (95% confidence interval)
Age < 16 years	1.75 (1.30 to 2.36)
Tonic clonic seizures	1.56 (1.09 to 2.22)
Myoclonus	1.84 (1.12 to 3.02)
Use of >1AED	1.85 (1.38 to 2.40)
Seizure after start of AED	1.56 (1.18 to 2.05)
Abnormal EEG	1.32 (1.00 to 1.75)

### **1.7 MORTALITA' IN EPILESSIA**

Il tasso di mortalità di una determinata patologia si riferisce al rapporto tra mortalità all'interno della popolazione di affetti con la mortalità attesa in una popolazione di soggetti sani standardizzata per età e sesso alla precedente. Tale indice riferito all'epilessia risulta essere compreso tra 2 e 4 e raggiunge i valori più alti nei primi 10 anni dopo la diagnosi.

Esistono una serie di "fattori di rischio" associati ad un elevato tasso di mortalità indicati nella tabella sottostante:

<b>Factors associated to Higher Mortality rate:</b>
<input type="checkbox"/> Male gender
<input type="checkbox"/> Extremes of age
<input type="checkbox"/> Marital status (single)
<input type="checkbox"/> Symptomatic epilepsy
<input type="checkbox"/> Idiopathic epilepsy with GTCS
<input type="checkbox"/> High seizure frequency

In generale ciò che fa la differenza è l'eziologia e l'evolutivezza delle lesioni cerebrali associate; il sesso maschile è più facilmente associato a epilessie sintomatiche lesionali (cerebrovascolari e post-traumatiche) e pertanto tendono ad associarsi ad un maggior tasso di mortalità. Lo stato di "single" sottende spesso alla giovane età o a una condizione di ritardo mentale che ben si correla ad un alta frequenza di episodi critici e a un carico farmacologico importante.

Study	Idiopathic	Remote symptomatic
Hauser et al. [2]	1.8 (1.4–2.3)	2.2 (1.8–2.7)
Olafsson et al. [25]	1.3 (0.8–1.9)	2.3 (1.4–3.5)
Loiseau et al. [18]	1.5 (0.4–3.9)	6.5 (3.8–10.5)
Lindsten et al. [24]	1.1 (0.5–2.4)	3.3 (2.4–4.5)
Lhatoo et al. [5]	1.3 (0.9–1.9)	3.7 (2.9–4.6)
Mohanraj [6]		
Newly diagnosed cohort	3.14 (0.86–7.81)	1.44 (1.10–1.78)
Chronic epilepsy cohort	1.21 (0.25–3.48)	1.67 (1.32–2.21)

Da Hitiris N., *Epilepsy and Behaviour* 2007.

La morte nel paziente epilettico può verificarsi in tre modalità principali:

- direttamente correlata alle crisi o allo stato di male (ex. Incidenti durante l'occorrenza di una crisi o dello stato post-critico)
- non direttamente correlata alla crisi o allo stato di male; in relazione all'eziologia delle lesioni cerebrali (ex metastasi), a suicidio, a effetti collaterali dei farmaci antiepilettici (ex. alterazioni della crasi ematica, neoplasie secondarie, insufficienza epatica, necrosi epidermica)
- morte improvvisa e inaspettata (Sudden Unexplained Death in Epilepsy- SUDEP)

### **1.7.1 SUDEP**

SUDEP si riferisce a una morte improvvisa non traumatica in un paziente affetto da epilessia; il termine "sudden" si riferisce a una relativa buona condizione di salute prima dell'evento,

mentre “unexplained” indica un’assenza di cause evidenziabili all’esame autoptico. Si calcola che la frequenza di SUDEP sia compresa 1:200 e 1:1000 pazienti epilettici/anno; è prevalente nel sesso maschile e tende a verificarsi a una età media di 30-32 anni. In un terzo dei casi avviene nel letto del paziente, e pertanto nelle ore notturne. La SUDEP non viene considerata direttamente correlata all’evenienza di un evento critico, infatti la durata delle crisi non sembra rappresentare un fattore di rischio, esiste tuttavia una correlazione positiva con una storia di crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate, un anamnesi farmacologica che preveda il trattamento con almeno due farmaci antiepilettici e infine una storia di epilessia inferiore ai 10 anni.

I meccanismi ipotizzati sono i seguenti:

- Eccesso di stimolazione del “drive” autonomico centrale con secondario edema polmonare neurogenico
- Aritmie cardiache (canalopatie con alterazioni del tessuto di conduzione cardiaca)
- eccessivo rilascio di oppioidi endogeni stimolato dall’azione dei farmaci antiepilettici.

Rimangono tuttavia anche le ipotesi di eventi correlati alle crisi stesse, come soffocamento a letto durante un evento tonico o un arresto dell’attività cerebrale in fase post-critica.

## **CAPITOLO 2**

### **STUDI EPIDEMIOLOGICI DI INCIDENZA DI EPILESSIA NEL DISTRETTO SANITARIO DI FERRARA**

#### **2.1 PRESENTAZIONE DEGLI STUDI:**

Nel capitolo vengono presentati due studi epidemiologici di incidenza condotti rispettivamente su una popolazione di pazienti di età infantile-adolescenziale (al di sotto dei 15 anni) e adulta (al di sopra dei 15 anni) residenti nel medesimo territorio di riferimento. I due lavori si differenziano per l'intervallo di tempo preso in considerazione nel calcolo dell'incidenza: 11 anni per lo studio in età infantile e 2 anni per lo studio dell'età adulta.

I titoli dei lavori presentati sono:

1. **Studio epidemiologico di incidenza dell'epilessia al di sotto dei 15 anni relativo al decennio 1995-2005 in una popolazione residente presso il Distretto Sanitario di Ferrara**
2. **Studio epidemiologico di incidenza dell'epilessia nell'adulto al di sopra dei 15 anni relativa al biennio 2007-2008 in una popolazione residente presso il Distretto Sanitario di Ferrara**

### **2.2.1 Obiettivi degli studi**

L'obiettivo dei lavori presentati è quello di fornire dei dati aggiornati relativamente ai tassi di incidenza annuale dell'epilessia in un campione di popolazione italiana, residenti in un territorio sorvegliato dal punto di vista sanitario.

Negli ultimi 25 anni sono stati pubblicati 5 lavori epidemiologici in Italia, ma tutti studi di prevalenza; l'ultimo riferimento per l'incidenza risale al corposo studio del gruppo di Granieri et del 1983, condotto nel territorio della provincia di Ferrara e riferito agli anni 60-70 (quindicennio 1964 al 1978).

Nel corso di 30 anni in campo sanitario è migliorata l'assistenza in corso di gravidanza e parto, è migliorata la tecnica neurochirurgica con riduzione dell'invasività, si è modificata la diagnostica dell'epilessia, non più basata sull'aspetto clinico e elettroencefalografico, ma affidata in buona parte alle tecniche di neuroimaging (Tc e Rm cerebrale) e alla genetica.

Da 15 anni a questa parte sono inoltre presenti nel Distretto Sanitario di Ferrara e Provincia specifici percorsi diagnostico-terapeutici e ambulatori dedicati all'epilessia.

Il tessuto economico e sociale della realtà ferrarese si è altrettanto modificato negli ultimi 30-40 anni: da una realtà esclusivamente agricola e rurale presente nello studio di Granieri, si è passato a una realtà sociale maggiormente articolata e varia, meno legata al settore agricolo anche per il fatto che è stato considerato un territorio riferito a un capoluogo di provincia.

Da tali premesse risulta pertanto comprensibile l'esigenza di fornire una analisi aggiornata dei dati epidemiologici riferibili a un campione di popolazione italiana e al nostro stesso territorio.

**2.2 STUDIO EPIDEMIOLOGICO DI INCIDENZA DELL'EPILESSIA AL DI SOTTO DEI 15 ANNI**  
**RELATIVO AL DECENNIO 1995-2005 NELLA POPOLAZIONE RESIDENTE PRESSO IL**  
**DISTRETTO SANITARIO DI FERRARA**

**2.2.1 Materiali e metodi**

**2.2.1.1 Area di studio**

L'area di studio scelta è rappresentata dal territorio dell'ex Distretto Sanitario USL 31 di Ferrara, che comprende i comuni di Ferrara, Bondeno, Vigarano Mainarda, Poggio Renatico e Masi Torello, collocata nella zona centro-ovest della provincia di Ferrara e che copre un'area di 529,42 Km<sup>2</sup>. La popolazione residente riferita al 31/12/2000 (esattamente a metà dell'intervallo 1995-2005) era di 148.203 abitanti

Relativamente alla fascia d'età 0-14 anni, nell'intervallo di tempo considerato la popolazione residente era composta da 7940 maschi e 7346 femmine, per un totale di 15286 soggetti.



Il territorio considerato nello studio è composto per la maggior parte da una comunità urbana, che risiede nel capoluogo di provincia (88% dei residenti generali e 90% dei residenti 0-14 anni), la rimanente percentuale vive in comuni attigui con caratteristiche miste urbane e rurali.

Il distretto considerato fa riferimento all'Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna con sede a Ferrara; la struttura Ospedaliera è dotata di un P.S pediatrico e generale operativo per le emergenze mediche 24h/die, servizio di neuroradiologia dell'adulto e del bambino, due reparti specialistici di pediatria, servizio di Day-Hospital Neurologico pediatrico, servizi Ambulatoriali specialistici pediatrici divisionali I livello, Ambulatoriali specialistici di II livello (Ambulatorio di Neuropediatria e Ambulatorio per la diagnosi e cura delle epilessie) e servizio di elettroencefalografia pediatrica per registrazioni EEG standard, registrazioni EEG pomeridiane in deprivazione di sonno.

#### **2.2.1.2 Sistema di Raccolta dei dati**

I casi selezionati nello studio sono stati raccolti per la maggior parte attraverso una archiviazione prospettica su supporto informatico (database) di tutti i pazienti in età pediatrica con storia di crisi epilettiche, giunti all'attenzione dei due Reparti e degli Ambulatori dell'U.O di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara. Il registro, dapprima cartaceo, poi informatizzato in modalità "Access", è stato istituito nel corso degli anni novanta ed è stato progressivamente aggiornato fino ai giorni nostri. La presenza di due Reparti di pediatria in diretta comunicazione con un unico ambulatorio di neuropediatria e di elettroencefalografia infantile ha reso relativamente agevole la registrazione di tutti i casi di epilessia infantile afferenti all'unica struttura Ospedaliera presente nel distretto.

Per ogni paziente il registro informatizzato forniva:

- una accurata anamnesi epilettologica con informazioni relative a familiarità per epilessia, descrizione clinica delle crisi, frequenza delle crisi e risposte a trattamenti farmacologici

- referti delle indagini elettroencefalografiche eseguite obbligatoriamente da tutti i pazienti
- referti delle indagini neuro radiologiche effettuate sulla maggior parte dei bambini e in tutti quelli con forme di epilessia focale o probabile sintomatica
- informazioni relative a eventuali fattori eziologici prenatali, perinatali e postnatali
- eventuali esiti di indagini genetiche

Al fine di non escludere alcun caso incidente, sono stati contattati, al momento dello studio 18 Ambulatori Pediatrici Privati del distretto sanitario per raccogliere i dati di soggetti non ancora presenti nel database informatizzato; per ciascuno dei pazienti (in tutto 3 ) si è provveduto a raccogliere le informazioni richieste nel registro precedentemente citate.

### **2.2.1.3 Definizioni**

Le crisi e le epilessie sono state definite e classificate in riferimento alle “Guidelines for epidemiologic studies on Epilepsy” fornite dall’ILAE nel 1993 e 1999.

La diagnosi di epilessia è stata pertanto posta in relazione alla seguente definizione:  
*“l’epilessia definisce una condizione caratterizzata da due o più crisi epilettiche ricorrenti non provocate da una causa immediata. Crisi multiple che compaiono in un intervallo di 24 ore sono considerate un singolo evento. Individui che abbiano presentato solo crisi neonatali o febbrili, sono esclusi da questa categoria “*

Una volta definita, l’epilessia è stata classificata utilizzando la International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes definita dall’ILAE nel 1989 , indicata come riferimento nelle sopra citate linee guida ILAE del 1993.

Le epilessie sintomatiche sono state a sua volta suddivise utilizzando la classificazione ILAE per fattori di rischio presente nelle “guide-lines” 1993, distinguendo epilessie sintomatiche non provocate remote e non provocate progressive.

Le crisi epilettiche sono state definite e classificate semeiologicamente in crisi parziali o focali (semplici, complesse, secondariamente generalizzate) , generalizzate (convulsive, non

convulsive/assenze, miocloniche) e indeterminate sempre seguendo i criteri ILAE 1981 approvati dalle linee-guida del 1993.

#### **2.2.1.4 Criteri di inclusione e esclusione**

##### Criteri di Inclusione:

Sono stati selezionati per lo studio tutti i soggetti che hanno presentato la prima crisi epilettica non provocata nel periodo compreso tra il 1 gennaio 1995 e il 31 dicembre 2005 e che rispondevano ai requisiti per la diagnosi di epilessia.

Sono stati altresì inclusi pazienti che avevano manifestato un'unica crisi epilettica non provocata con evidenza di immediato di inizio di terapia antiepilettica.

Tutti i pazienti dovevano risiedere nel distretto sanitario di riferimento al momento della diagnosi di epilessia. La prima crisi doveva avvenire prima del compimento del quindicesimo anno d'età.

##### Criteri di esclusione:

Sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti che avevano presentato convulsioni febbrili o crisi epilettiche singole provocate (secondo le definizioni ILAE 1993) e non provocate non associate a un trattamento successivo con farmaci antiepilettici.

Pazienti con convulsioni neonatali definite come crisi epilettiche entro le prime 4 settimane di vita, sono state esclusi dalla casistica.

Sono stati inoltre esclusi bambini con storia di assunzione di farmaci antiepilettici antecedente al 1995.

#### **2.2.1.5 Revisione dei casi**

Dal registro informatizzato contenente i nominativi di 827 piccoli pazienti, sono stati inizialmente selezionati 180 soggetti rispondenti ai criteri di inclusione allo studio, altri 3 bambini sono stati aggiunti dopo l'analisi dei dati comunicati dagli ambulatori pediatrici privati. Dei 183 pazienti selezionati sono state indagate nel dettaglio l'anamnesi

epilettologica e la descrizione del primo evento critico, al fine di poter escludere i soggetti rientranti nei criteri di esclusione.

Sono pertanto stati esclusi dallo studio i casi con crisi epilettiche sintomatiche provocate (comprese convulsioni febbrili), crisi sintomatiche non provocate isolate e infine coloro che avevano manifestato la prima crisi epilettica nel primo mese di vita.

Al termine della “scrematura” ottenuta dall’applicazione dei criteri di esclusione, sono rimasti un totale di 78 nominativi corrispondenti a pazienti al di sotto dei 15 anni di età residenti nel distretto sanitario di Ferrara, con diagnosi di epilessia incidente negli anni dal 1995 al 2005.

#### **2.2.1.6 Analisi statistica**

Nello studio è stata calcolata l’incidenza annuale media per 100.000 abitanti, il tasso è stato successivamente standardizzato per età e sesso alla popolazione italiana residente al di sotto dei 15 anni di età riferita al 1 Gennaio 2000. I relativi limiti fiduciali o intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati assumendo una distribuzione di Poisson.

### **2.2.2 Risultati**

La popolazione media residente presso l’ex Distretto Sanitario USL 31 al di sotto dei 15 anni nel periodo 1995-2005, era di 15286 soggetti, di cui 7940 maschi e 7346 femmine.

#### **2.2.2.1 Incidenza generale**

Nel periodo di osservazione sono stati riportati un totale di 78 nuovi casi di epilessia infantile, per un tasso crudo di incidenza annuale pari a 46,4 casi per 100.000 abitanti, con un intervallo di limite fiduciale al 95% compreso tra 36,7 e 57,9.

#### **2.2.2.2 Incidenza per sesso**

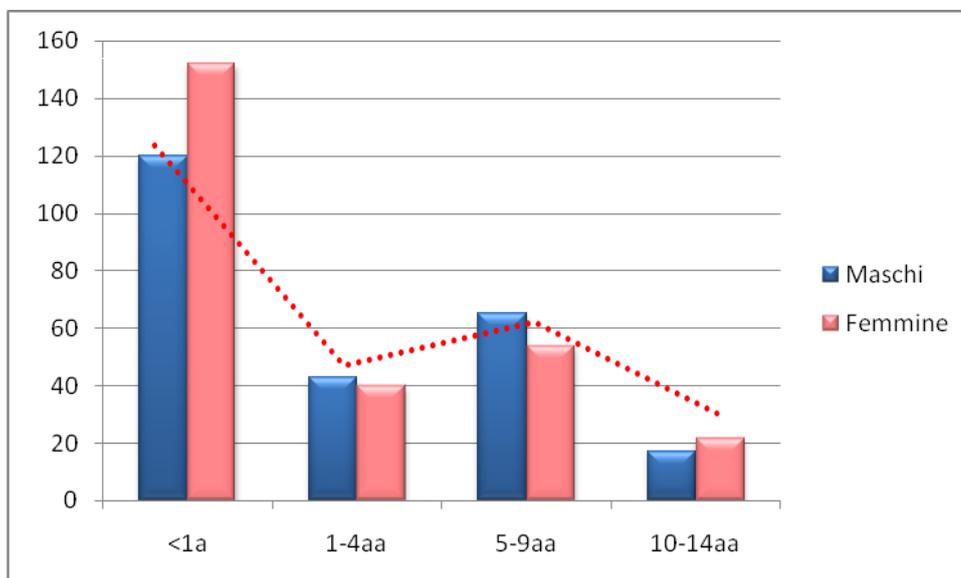
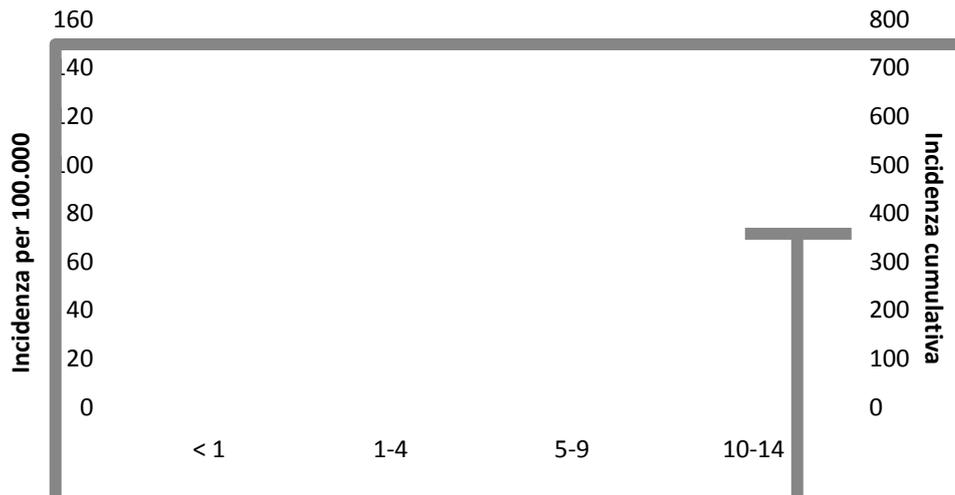
Dei 78 casi incidenti, 41 sono di sesso maschile e 36 di sesso femminile, con un valore di incidenza rispettivamente pari a 47 e 45,8 .

	NUM. CASI	TASSO	LF 95%
<b>TOT</b>	78	<b><u>46,4</u></b>	36,7-57,9
<b>M</b>	41	47	33,7-63,7
<b>F</b>	36	45,8	32,2-63,1

### 2.2.2.3 Incidenza per fasce d'età

Suddividendo la popolazione generale e incidente per fasce d'età si ottiene un tasso di incidenza molto elevato al di sotto del primo anno di vita con un valore pari a 135 casi x 100.000 abitanti /anno; l'incidenza scende rapidamente a valori più bassi raggiungendo un picco minimo di 19,6 casi x 100.000/anno nella fascia di età tra i 10 e 14 anni. L'età mediana di esordio era pari a 5 anni.

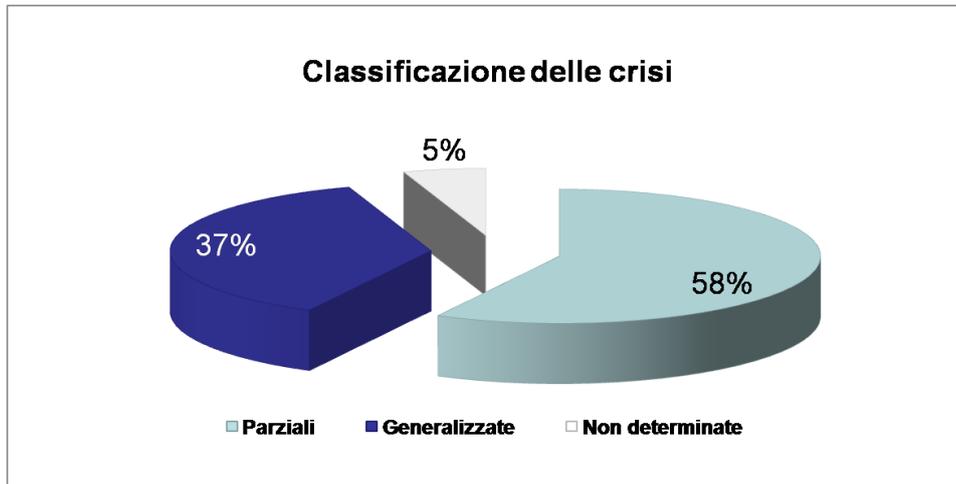
Classi d'età	N° Casi	Tasso	LF 95%
<b>&lt;1</b>	15	135.28	75.7-223.1
<b>1-4</b>	19	41.5	25-64.8
<b>5-9</b>	33	60	41.2-84.1
<b>10-14</b>	11	19.6	9.7-35



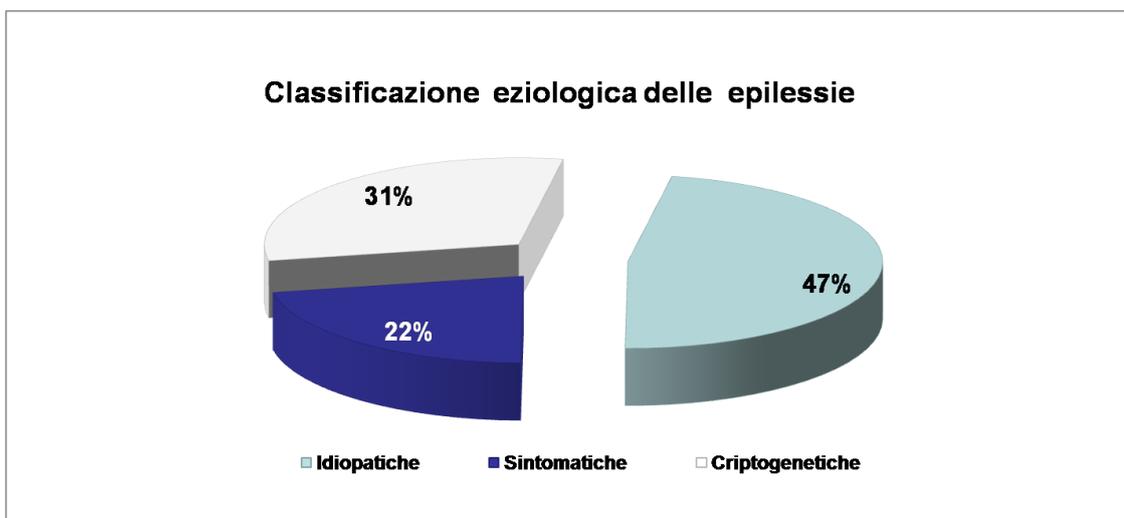
#### 2.2.2.4 Classificazione delle crisi e delle epilessie

Per quanto concerne la classificazione delle crisi, il 58% dei casi incidenti (45 pazienti) presentava un'epilessia con crisi focali, mentre il 37% (29 pazienti) presentava crisi generalizzate; il 5% rimanente (4 pazienti) presentava eventi critici classificati come "non determinati", secondo i riferimenti ILAE del 1981. In tale categoria rientravano bambini per

i quali non era possibile stabilire il tipo di crisi, in quanto non presentavano caratteristiche ne degli eventi generalizzati ne dei focali.



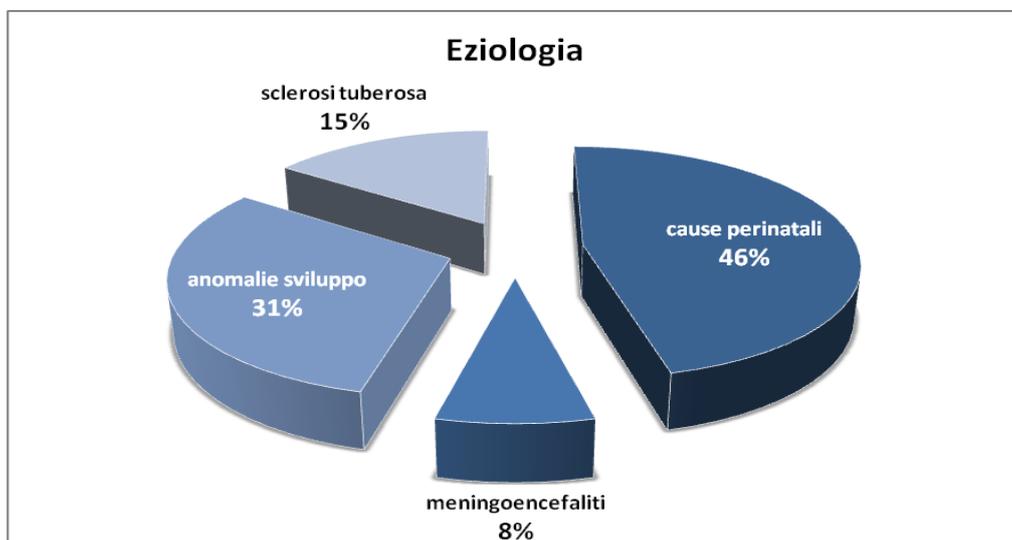
Relativamente alla classificazione eziopatogenetica delle epilessie (in riferimento al "Commission Report ILAE" del 1981,1989 e alle Linee Guida ILAE del 1993), sono risultate maggiormente frequenti le epilessie idiopatiche (47% dei casi incidenti), seguite dalle forme criptogenetiche (31%) e infine da quelle sintomatiche (22%).



Incrociando le due precedenti classificazioni risulta una prevedibile predominanza di epilessie idiopatiche associate a crisi generalizzate e una maggiore quota di epilessie criptogenetiche e sintomatiche espresse da crisi focali.

CRISI GENERALIZZATE		CRISI FOCALI	
E. Idiopatiche	83%	E. Idiopatiche	29%
E. Criptogenetiche	14%	E. Criptogenetiche	44%
E. Sintomatiche	5%	E. Sintomatiche	27%

Nell'ambito delle epilessie focali a eziologia determinata (13 casi), prevaleva nella metà dei casi la complicanza perinatale (6 casi), seguivano le malformazioni e/o anomalie dello sviluppo corticale (4 casi), tra cui 1 caso di leucomalacia periventricolare, 2 erano i pazienti con sclerosi tuberosa e infine un solo bambino presentava esiti di meningoencefalite infantile. Considerando i fattori di rischio eziologici secondo la classificazione ILAE 1993, l'85% dei casi incidenti a eziologia nota presentava delle epilessie sintomatiche remote (11 casi) e il 15% epilessie sintomatiche progressive (2 casi di sclerosi tuberosa)...



Per quanto concerne la classificazione sindromica secondo i criteri ILAE 1989 , il 16% dei pazienti presentava una epilessia focale a “parossismi rolandici” (centro-temporal spike epilepsy), il 38,8 soffriva di epilessie generalizzate idiopatiche con prevalenza di forme tipo assenza . Tra le forme di epilessia generalizzata criptogenetica/sintomatica rientravano inoltre 2 casi di Sindrome di West. I dati sono riassunti nel dettaglio nella tabella sottostante.

<b>CLASSIFICAZIONE SINDROMICA DELLE EPILESSIE (ILAE 1989)</b>			
<b>Sottoclassificazione Clinica</b>	<b>Sottoclassificazione Eziopatogenetica</b>		
<b>FOCALI 58%</b>	<b>IDIOPATICHE 13 (16,7%)</b> - Centrottemporal spikes <b>12 (15,4%)</b> - Parziali occipitali <b>1 (1,3%)</b>	<b>SINTOMATICHE 12 (15,4%)</b>	<b>CRIPTOGENETICHE 20 (25,6%)</b>
<b>GENERALIZZ. 37%</b>	<b>IDIOPATICHE :24 (30,8%)</b> - E. mioclonica infantile <b>2</b> - E. assenze bambino <b>6</b> - E. assenze giovanili <b>3</b> - Mioclonica giovan. <b>3</b> - G.M. <b>3</b> - Altre <b>7</b>	<b>SINTOMATICHE: 1</b>	<b>CRIPTOGENETICHE O SINTOMATICHE : 4 (5,1%)</b> - West <b>2</b> - Altre <b>2</b>
<b>N.D. 5%</b>	-----	-----	-----

## 2.2.2 Discussione

I dati di incidenza del nostro studio confermano che l'epilessia è una delle patologie neurologiche più frequenti dell'infanzia e dell'adolescenza.

L'analisi e la comparazione dei dati presenti in letteratura non è agevole in quanto esistono numerosi studi diversi tra loro nelle metodologie, nelle definizioni e scelta dei criteri classificativi delle crisi e delle epilessie.

Sono stati considerati una serie di lavori relativi all'incidenza dell'epilessia in età infantile, simili al nostro per metodologia utilizzata e utilizzo di determinati criteri classificativi conformi alle linee-guida ILAE 1993.

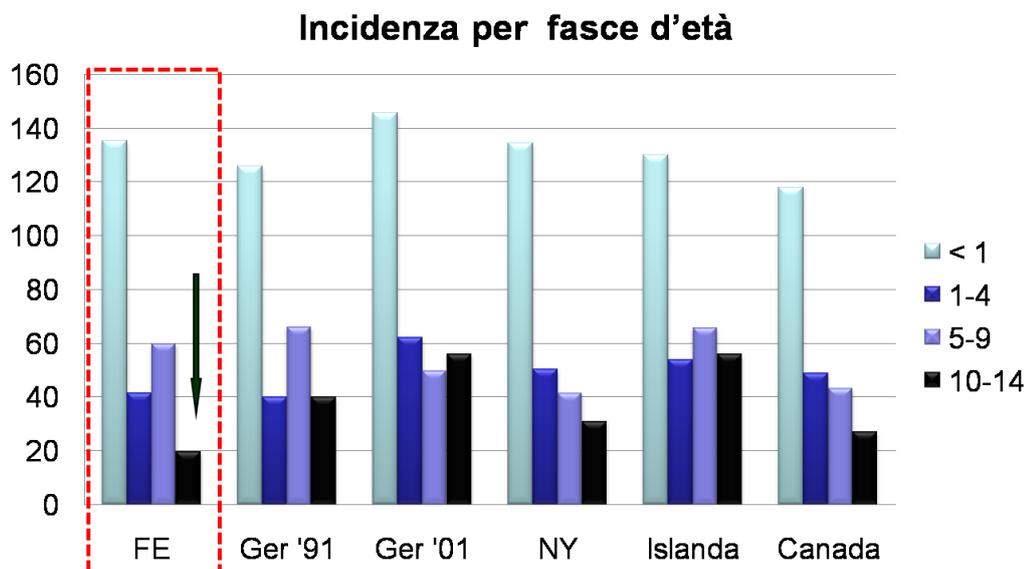
AUTORE	AREA	INCIDENZA
Benn, 2008	New York, USA	<b>64</b>
Durà – Travè, 2008	Spagna	<b>62,6</b>
Larsson, 2006	Svezia	<b>40 (1 mese – 16aa)</b>
Olafsson, 2005	Islanda	<b>63,75</b>
Freitag, 2001	Germania	<b>60</b>
Camfield, 1996	Canada	<b>43,2</b>
Beilmann, 1999	Estonia	<b>55,7</b>
Sidenvall, 1993	Svezia	<b>72,6</b>
Hauser, 1993	Mn, USA	<b>45,2</b>
<u>Casetta, Cesnik 2011</u>	Italia	<b><u>46,4</u></b>

I tassi di incidenza recente (dopo il 1990) registrati nei paesi industrializzati oscillano tra i 40-45 /100.000 casi di Hauser (USA) e Camfield (Canada 1996) ai 70/100.000 e oltre di Sidenvall in Svezia (1993), passando per i 50-60/100.000 del tedesco Freitag (2001) dell' newyorkese Benn (2008) e dell'islandese Olafsson (2005). Il tasso di incidenza totale dello

studio presentato (46,4/100.000) tende a collocarsi poco al di sopra dei valori individuati dai lavori nordamericani di Hauser e Camfield.

I precedenti dati italiani di Granieri et al, risultavano superiori ai 70-80 casi/100.000 e saranno presi in considerazione successivamente.

Per quanto concerne la variabile età, tutti gli studi di incidenza condotti in età infantile e “all ages” riportano un tasso sensibilmente maggiore entro il primo anno di vita. Gli studi più importanti tendono a presentare in tale fascia d’età un numero di casi abbondantemente superiore a 100/100.000. Nella nostra casistica i dati di incidenza relativa al primo anno si uniformano a tale “regola”, raggiungendo un valore pari a 135 casi/100.000 bambini. In termini strettamente numerici i nostri risultati ricalcano quelli di Benn (USA-2008) con 134,4/100.000 e si avvicinano a quelli tedeschi di Freitag (2001) con 146/100.000 e Wienovsky-Kruse (1991) 126/100.000. Tra gli studi di riferimento, solo il lavoro di Camfield (Canada) presenta dei valori di incidenza poco al di sopra dei 100 casi nel corso del primo anno di età; la lieve discrepanza rispetto agli altri studi, secondo lo stesso Freitag, è da attribuirsi a un difetto del sistema di analisi retrospettiva dei dati, che tende a sottostimare i casi incidenti della prima fascia d’età.

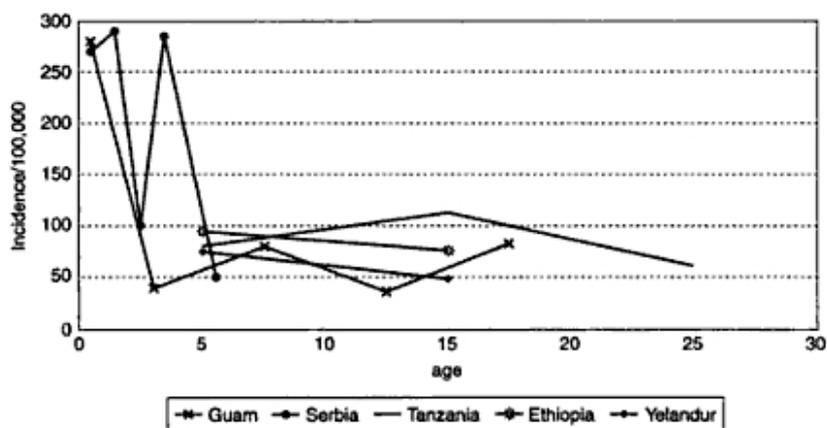


Per quanto concerne le fasce d'età successive al primo anno, non tutti gli studi si comportano allo stesso modo, si riconoscono mediamente 3 "pattern caratteristici". Il lavoro di Camfield (Canada), mostra ad esempio un tasso di incidenza pari a 40/100.000 nei primi 10 anni di vita, scendendo progressivamente nella fascia d'età successiva a un valore di 20/100.000, confrontabile con i tassi medi dell'età adulta. Altri studi (Wienowsky) mostrano un transitorio picco di incidenza nella fascia d'età compresa tra i 5 e 9 anni, raggiungendo valori superiori ai 65 casi/100.000, per poi scendere ai precedenti valori di 40 casi/100.000 presenti anche nella fascia 1-5 anni. Un terzo possibile "pattern" è rappresentato dallo studio di Freitag: dopo una graduale riduzione dei tassi nelle due fasce di età 1-4 e 5-9 anni, si realizza una lieve ascesa nella prima adolescenza (da 50 casi/100.000 a 56 casi/100.000). Nel nostro lavoro, dopo il primo anno di vita, si assiste a un prevedibile brusco crollo dell'incidenza da 135 a 40 casi /100.000 registrabile ai 4 anni; nella fascia d'età successiva si registra un nuovo picco di 60 casi/100.000, che viene reso più acuto per un successivo brusco crollo a valori di 20 casi incidenti nella fascia d'età 10-14 anni. Il nostro andamento di incidenza tende a ricalcare l'andamento bimodale con picco tra i 4 e 9 anni realizzato dal lavoro di Wienowsky del 1991. Ciò che differenzia il nostro studio da tutti gli altri, è il tasso di incidenza significativamente basso nella fascia d'età 10-14 anni, gli studi di Hauser e Camfield , pur presentando dati generali mediamente più bassi (43,2 e 45,2) , presentano in tale fascia d'età un valore rispettivamente di 30,7 e di 27 casi/100.000 abitanti, sensibilmente maggiore rispetto al tasso di 19,6 casi/100.000 da noi ottenuto nella medesima fascia. I motivi di tale discrepanza possono essere molteplici, la fascia d'età adolescenziale non è facilmente copribile da tutti gli ambulatori pediatrici, talora i ragazzi sono affidati ad ambulatori pubblici o privati dell'adulto, e a volte presso altri distretti provinciali. In tale fascia d'età viene inoltre a diminuire la particolare attenzione parentale per lo stato di salute del figlio, pertanto, determinati fenomeni a

minore espressione clinica vengono difficilmente segnalati da parte dello stesso piccolo paziente ai genitori e di conseguenza allo stesso medico di famiglia.

Al termine dello studio, per ovviare a tale anomalia, si è cercato di individuare possibili casi di giovani pazienti seguiti dall'ambulatorio dedicato all'Epilessia dell'adulto con epilessia incidente tra il 1995 e 2005, senza rilevare pazienti rispondenti ai criteri di inclusione.

Il nostro lavoro rappresenta una casistica tipica di un paese industrializzato, pertanto se minime sono le differenze con gli studi precedentemente citati, risultano evidenti le diversità rispetto agli indici statistici provenienti da realtà geografiche in via di sviluppo. In questi ultimi studi l'incidenza di epilessia nei primi anni di vita si mantiene molto elevata nei primissimi anni di vita (anche dopo il primo anno) per rimanere comunque elevata per tutta la prima decade e calare in maniera significativa negli anni della prima adolescenza. La ragione di tassi di incidenza molto elevati nei primi 5-7 anni di vita nei paesi economicamente arretrati è legata alla presenza di una inadeguata assistenza perinatale in gravidanza e all'assenza di programmi vaccinali specifici; tali dati tendono a ricalcare sostanzialmente gli indici epidemiologici dei paesi industrializzati calcolati agli anni 50-60 (Hauser e Granieri).

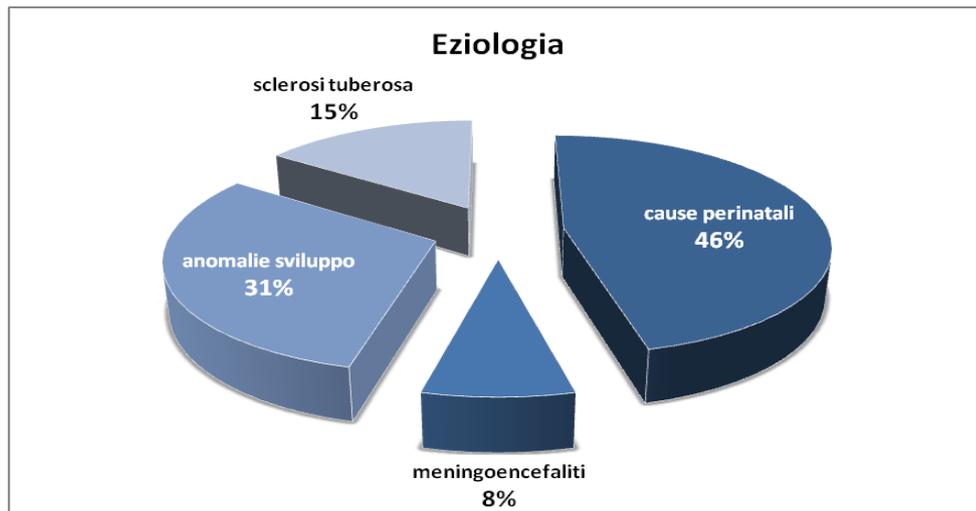


Relativamente alla distribuzione dell'incidenza in relazione al sesso, nel nostro studio non si apprezzano differenze significative tra maschi e femmine per quanto riguarda i tassi di incidenza (M: 47/100.000 F: 45,7/100.000), sebbene nel primo anno di vita si registri un valore maggiore nel sesso femminile (M: 120/100.000, F: 152/100.000).

In letteratura, l'incidenza di epilessia in età infantile è generalmente più alta nel sesso maschile, ma senza raggiungere mai una significatività statistica. Esiste unicamente uno studio svedese del 1993 (Biblio), che dimostra una lieve preponderanza per il sesso femminile.

Gli studi epidemiologici nella popolazione infantile hanno una tendenza a presentare un'eccesso di forme idiopatiche rispetto agli studi dell'adulto, mediamente nel bambino una quota del 60-80% di epilessia incidente non riconosce un movente eziopatogenetico identificabile; analogamente nel nostro studio il 78% dei pazienti presentava una forma di epilessia idiopatica o criptogenetica.

Per quanto riguarda le forme sintomatiche a eziologia nota (23% dei pazienti), i nostri dati mostrano una ugual frequenza (46%) di cause prenatali (sclerosi tuberosa, anomalie di sviluppo corticale) e cause perinatali, con un 8% di forme infettive post-natali. Tali percentuali rispecchiano le proporzioni presenti in letteratura relativamente ai paesi industrializzati; diversamente avviene in realtà geografiche in via di sviluppo, ove prevalgono fattori peri e post-natali.



Per quanto concerne la semeiologia delle crisi, gli ultimi studi tendono a sottolineare una lieve predominanza di forme focali rispetto alle generalizzate. Le crisi generalizzate tendono a essere maggiormente frequenti nel primo anno di vita per poi lasciare spazio alle crisi focali. Nel nostro lavoro vi è una predominanza di crisi focali (58%) rispetto alle generalizzate (37%), con una prevalenza di quest'ultime proprio nel primo anno di vita.

Di seguito viene riportata una tabella rappresentativa della classificazione sindromica ILAE 1989 con associati i dati numerici crudi e le percentuali della casistica del nostro lavoro e dello studio di Freitag del 2001; si noti le percentuali simili di forme di epilessia focale (localization related) e generalizzata.

**TABLE 2. Patients grouped according to the ILAE Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes Classification**

Classification	No. Of cases (%)	No. of cases (%)
1. Localization-related (focal, local, partial) epilepsies <sup>a</sup>	45 (58)	21 (58.3)
1.1 Idiopathic (with age-related onset)	13 (16,7)	8 (22.2)
Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes	12 (15,4)	7 (19.4)
Childhood epilepsy with occipital paroxysms	1 (1,3)	1 (2,8)
Primary reading epilepsy	0	0
1.2 Symptomatic	12 (15,4)	4 (11.1)
Chronic progressive epilepsia partialis continua of childhood		0
Syndromes characterized by seizures with specific mode of precipitation		0
Temporal, frontal, parietal, and occipital lobe epilepsies		4 (11.1)
1.3 Cryptogenic		9 (25)
Temporal, frontal, parietal, and occipital lobe epilepsies	20 (25,6)	9 (25)
2. Generalized epilepsies and epileptic syndromes <sup>b</sup>	29 (35,9)	14 (38.9)
2.1 idiopathic (with age-related onset)	24 (30,8)	9 (25)
Benign neonatal familial convulsions	-	Not considered
Benign neonatal convulsions	-	Not considered
Benign myoclonic epilepsy in infancy	2	0
Childhood absence epilepsy	6	1 (2.8)
Juvenile absence epilepsy	3	2 (5.6)
Juvenile myoclonic epilepsy	3	1 (2.8)
Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures on awakening	3	0
Other idiopathic generalized epilepsies not defined above	7	5 (13.9)
Epilepsies with seizures precipitated by specific mode of activation	0	0
2.2 Cryptogenic or symptomatic (in order of age)	4 (5,1)	4 (11.1)
West syndrome	2	0
Lennox-Gastaut syndrome	2	0
Epilepsy with myoclonic-astatic seizures	0	4 (11.1)
Epilepsy with myoclonic absences	0	0
2.3 Symptomatic	0	1 (2.8)
2.3.1 Nonspecific etiology	0	
Early myoclonic encephalopathy	0	0
Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst	0	0
Other symptomatic generalized epilepsies not defined above	0	0
2.3.2 specific syndromes	1	
Epilepsies due to specific neurologic diseases	0	1 (2.8)
3. Epilepsies undetermined whether focal or generalized <sup>c</sup>	4	1 (2.8)
3.1 With both focal and generalized seizures	0	1 (2.8)
Neonatal seizures	0	Not considered
Severe myoclonic epilepsy in infancy	0	1 (2.8)
Epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep	0	Not considered
Acquired epileptic aphasia	0	Not considered
Other undetermined epilepsies not defined above	4	0
3.2 Without unequivocal focal or generalized features	0	0
4. Special syndromes	0	Not considered
Total	78 (100)	36 (100)

<sup>a</sup> IR, 35.4/100,000 (95% confidence interval, 21.9–54.1).

<sup>b</sup> IR, 23.6/100,000 (95% confidence interval 12.9–39.6).

<sup>c</sup> IR, 1.7/100,000 (95% confidence interval 0.0–9.4).

**FERRARA  
2011**

**GERMANIA  
2001**

Relativamente alla classificazione sindromica appare interessante valutare la frequenza della sindrome di West nelle varie casistiche. In letteratura la percentuale di pazienti affetti dalla sindrome oscilla tra il 2 e 9%, si consideri che nel mondo la sindrome di West si manifesta tra i 2 e i 7 casi ogni 10.000 nati vivi; l'esordio della malattia solitamente avviene entro i primi due anni di età ed è tipicamente associata al sesso maschile. Le forme sintomatiche della sindrome tendono ad avere la prognosi peggiore. Nel nostro studio sono state rilevati due pazienti affetti da sindrome di West (2,5% del totale), un caso è esordito a nel primo anno di vita come forma criptogenetica, un caso è esordito a 3 anni secondariamente a sclerosi tuberosa; entrambi i pazienti erano di sesso maschile.

**2.3 STUDIO EPIDEMIOLOGICO DI INCIDENZA DELL'EPILESSIA NELL'ADULTO AL DI  
SOPRA DEI 15 ANNI RELATIVA AL BIENNIO 2007-2008 NELLA POPOLAZIONE RESIDENTE  
PRESSO IL DISTRETTO SANITARIO DI FERRARA.**

**2.3.1 Materiali e Metodi**

**2.3.1.1 Area di studio**

L'area di studio considerata è sempre rappresentata dal territorio dell'ex distretto sanitario USL 31, considerata nel precedente lavoro corrispondente ad un'area di 549,42 Km<sup>2</sup>.



La popolazione totale residente nel territorio registrata al 1 Gennaio 2008 (punto mediano dell'intervallo temporale di incidenza 2007-2008) era costituita da 152073 abitanti, di cui 71385 di sesso maschile e 80688 di sesso femminile. Considerando i residenti di età uguale o superiore ai 15 anni (in quanto studio dell'adulto) la popolazione di riferimento risultava pari a 136763 soggetti, tra cui 63424 maschi e 73339 femmine.

<b>Classi d'età</b>	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	<b>Totale</b>
<b>15-19</b>	2571	2432	5003
<b>20-29</b>	6298	6322	12620
<b>30-39</b>	11467	11621	23088
<b>40-49</b>	12172	12418	24590
<b>50-59</b>	10144	11300	21444
<b>60-69</b>	9592	11062	20654
<b>70-79</b>	7432	10268	17700
<b>&gt;80</b>	3748	7916	11664
<b>totale</b>	<b>63424</b>	<b>73339</b>	<b>136763</b>

La popolazione viveva nella maggior parte dei casi in un contesto urbano (cfr par. 2.2.1.1)

Come riportato per lo studio sulla popolazione infantile, il distretto considerato fa riferimento all'Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna con sede a Ferrara; la struttura Ospedaliera è dotata di un P.S operativo per le emergenze mediche 24h/die, servizio di neuroradiologia, reparti specialisti di degenza per acuti , servizio di Day-Hospital specialistico, servizi Ambulatoriali specialistici divisionali I livello (Ambulatorio Neurologico), Ambulatoriali specialistici di II livello (Ambulatorio per la diagnosi e cura delle epilessie), servizio di elettroencefalografia per registrazioni EEG standard, registrazioni EEG pomeridiane in deprivazione di sonno e monitoraggi EEG ambulatoriale delle 24h.

### **2.3.1.2 Disegno dello studio**

Si tratta di uno studio epidemiologico descrittivo di popolazione fondato sull'analisi retrospettiva di dati sanitari relativo al biennio 2007 e 2008 ottenuti attraverso l'utilizzo di due metodologie di ricerca dei casi definite: "record based review" e "administrative database search" .

### **2.3.1.3 Selezione dei Casi**

La selezione dei casi incidenti è avvenuta attraverso un'analisi retrospettiva di dati sanitari provenienti da fonti consultabili all'interno dell'Azienda Ospedaliera di Ferrara relative al quadriennio 2007-2010.

Sono stati utilizzate due tipologie di risorse dati: - nominativi da database aziendali - dati clinici da archivi ambulatoriali e elettroencefalografici.

#### **- Database Aziendali**

Previo richiesta formale alla Direzione Sanitaria dell'Azienda sono stati acquisiti i nominativi di tutti i pazienti ricoverati in regime di degenza, di Day Hospital o di Percorso Ambulatoriale Complesso (PAC) presso l'Arcispedale Sant'Anna relativamente agli anni 2007-2008-2009-2010 con i seguenti codici di patologia DRG (Diagnosis Related Groups) indicati nelle schede di dimissione SDO:

- Codice 345.4: epilessia focale complessa con o senza menzione di epilessia non trattabile
- Codice 345.5: epilessia focale semplice con o senza menzione di epilessia non trattabile
- Codice 345.0: epilessia generalizzata non convulsiva con o senza menzione di epilessia non trattabile
- Codice 345.1: epilessia generalizzata convulsiva con o senza menzione di epilessia non trattabile
- Codice 345.3: stato di male epilettico
- Codice 345.4: epilessia e sindromi epilettiche con crisi parziali complesse correlate alla sede (focali) con o senza menzione di epilessia non trattabile
- Codice 345.5: epilessia e sindromi epilettiche con crisi parziali semplici correlate alla sede con o senza menzione di epilessia non trattabile
- Codice 345.7: epilessia parziale continua
- Codice 345.8: altre forme di epilessia e crisi ricorrenti con o senza menzione di epilessia non trattabile

- Codice 345.9: epilessia non specificata

Dall'analisi dei dati archiviati su file Office Excel, sono state ottenute un totale di 2060 codificazioni per epilessia riferibili agli anni che vanno dal 2007 al 2010. I codici erano relativi a singoli ricoveri di pazienti afferiti alla struttura sanitaria e pertanto non selezionati in base al comune di residenza. Si è successivamente provveduto a eliminare tutti i "ricoverati" che presentavano residenza al di fuori del territorio di riferimento del nostro studio, con un residuo di 905 pazienti codificati. Sono state inoltre rimosse le copie dei nominativi che apparivano una seconda o una terza volta nel database, in relazione a multipli ricoveri per crisi epilettiche, ottenendo un numero complessivo di 585 pazienti.

Per ciascuno dei nominativi ottenuti sono stati analizzati i dati clinici, anamnestici e strumentali attraverso l'utilizzo di fonti sanitarie ambulatoriali e elettroencefalografiche, verificando per ognuno i criteri di inclusione ed esclusione per l'arruolamento nello studio.

Da tale accurata analisi sono rimasti i nominativi di 114 pazienti con sospetta epilessia incidente negli anni 2007 e 2008.

- Archivi Ambulatoriali

Sono stati analizzati i nominativi con relativi dati clinici e strumentali (Cartellini) provenienti dagli archivi cartacei di Ambulatori Neurologici Divisionali di I livello, Ambulatorio per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia e Ambulatori Privati Specialistici di Neurologia, per un totale di circa 7500 cartellini. Al fine di rendere più agevole e rapida l'analisi del materiale cartaceo sono stati inizialmente inclusi tutti i pazienti affetti da epilessia residenti presso il territorio di riferimento (398 nominativi). Successivamente si è provveduto a una seconda e più accurata analisi dei dati con verifica dei criteri di inclusione e ed esclusione per ciascun nominativo, ottenendo un totale di 30 casi incidenti per il biennio 2007 e 2008.

- Combinazione delle fonti (Database Aziendale e Archivi cartacei)

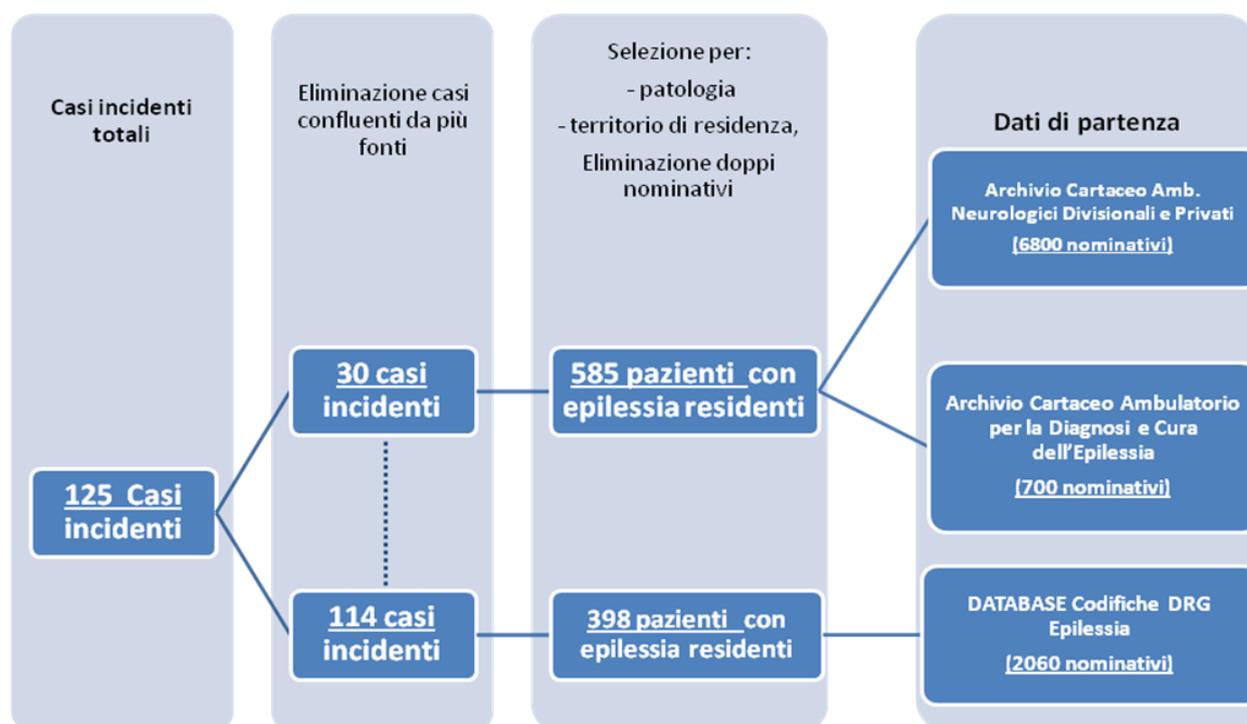
I nominativi provenienti dal database aziendale secondo codifiche DRG (114 pz) e i nominativi selezionati dall'analisi dei dati di archivio cartaceo ambulatoriale (30 pz) sono

stati unificati eliminando tutti gli eventuali "mis-match", ossia le copie del medesimo paziente che provenivano da più di una fonte.

Sono stati pertanto ottenuti, al termine della procedura di selezione dei casi, un totale di 125 soggetti con epilessia incidente relativa al biennio 2007 e 2008, residenti presso il territorio dell'ex Distretto Sanitario di Ferrara USL 31.

L'accurato processo di analisi dei dati ha consentito di acquisire per ciascun paziente le seguenti informazioni:

- Caratteristiche clinico-semeiologiche delle crisi epilettiche del paziente da classificare secondo le linee guida ILAE
- Storia clinica della malattia con possibilità di classificazione sindromica dell'epilessia
- Anamnesi patologica remota (presenza di eventuali copatologie responsabili del processo eziopatogenetico che ha portato all'epilessia)
- Esiti di indagini elettroencefalografiche eseguite (EEG standard o EEG prolungato in deprivazione di sonno)
- Risultati di indagini neuro radiologiche (Tomografia computerizzata cerebrale, Risonanza Magnetica cerebrale)



#### 2.3.1.4 Definizioni adottate

Le crisi e le epilessie sono state definite e classificate in riferimento alle “Guidelines for epidemiologic studies on Epilepsy” fornite dall’ILAE nel 1993 e 1999, come avvenuto nello studio precedentemente presentato (cfr. par 2.2.1.4)

#### 2.3.1.5 Criteri di inclusione e criteri di esclusione

##### Criteri di Inclusione:

Sono stati selezionati per lo studio tutti i soggetti che hanno presentato la prima crisi epilettica non provocata nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2007 e il 31 dicembre 2008 , rispondenti ai requisiti e alla definizione di epilessia.

Sono stati inseriti nello studio anche pazienti che avevano manifestato un’unica crisi epilettica non provocata con successivo inizio di terapia con farmaci antiepilettici.

Tutti i casi incidenti dovevano risiedere al momento della diagnosi di esordio di malattia, presso il distretto sanitario di riferimento.

La prima crisi doveva avvenire dopo il compimento del quindicesimo anno d'età.

#### Criteri di Esclusione:

Come nel precedente lavoro, sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti che avevano presentato convulsioni febbrili o crisi epilettiche singole provocate (secondo le definizioni ILAE 1993) e non provocate non associate a un trattamento successivo con farmaci antiepilettici.

Sono stati inoltre esclusi pazienti con storia di assunzione di farmaci antiepilettici antecedente al 2007, correlati ad altre problematiche (nevralgia, emicrania, disturbi psichiatrici)

#### **2.3.1.6 Analisi statistica**

Nello studio è stata calcolata l'incidenza annuale media per 100.000 abitanti, il tasso è stato successivamente standardizzato per età e sesso alla popolazione italiana residente al di sopra dei 15 anni di età riferita al 1 Gennaio 2008 e alla popolazione US standard del 2000. I relativi limiti fiduciali o intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati assumendo una distribuzione di Poisson.

#### **2.3.2 Risultati**

##### **2.3.2.1 Tassi di incidenza totale:**

###### **- Tasso di incidenza crudo:**

Sono in tutto 125 i casi incidenti di epilessia definita dalla presenza di crisi epilettiche ricorrenti non provocate per il biennio 2007 e 2008.

Il tasso di incidenza crudo calcolato in relazione alla popolazione residente nel territorio dell'ex USL 31 (comuni di: Ferrara, Masi Torello, Vigarano Mainarda, Poggio Renatico)

riferita al 1 Gennaio 2008 è risultato pari a 45,7 casi per 100.000 abitanti l'anno, con un intervallo di confidenza calcolato al 95%, compreso tra 38,2 e 54,7.

- Tasso di incidenza standardizzato:

Il tasso di incidenza crudo è stato standardizzato per età e sesso alla popolazione italiana residente riferita al 1 Gennaio 2008, ottenendo un valore pari a 37,5 casi/100.000/anno con intervallo di confidenza al 95% compreso tra 28.9 e 41.4. Tale dato rappresenta il numero di casi incidenti in relazione che ci si aspetterebbe in una popolazione ideale di età media e composizione per sesso identica alla popolazione italiana del 2008. Il processo di standardizzazione risulta fondamentale in una realtà demografica come quella di Ferrara, con dati di età media al di sopra della norma e tassi di natalità estremamente bassi.

Al fine di ottenere un confronto dei nostri dati statistici con i principali studi a livello mondiale, si è provveduto ad una ulteriore standardizzazione dell'incidenza cruda rapportandola alla popolazione US standard del 2000, ottenendo un tasso pari a 26,5 (intervallo di confidenza 22.1-29.3). Tale popolazione viene utilizzata come riferimento demografico nelle principali review di studi di epidemiologia descrittiva dell'epilessia (Banerje 2009).

**2.3.2.2 Incidenza per singolo anno:**

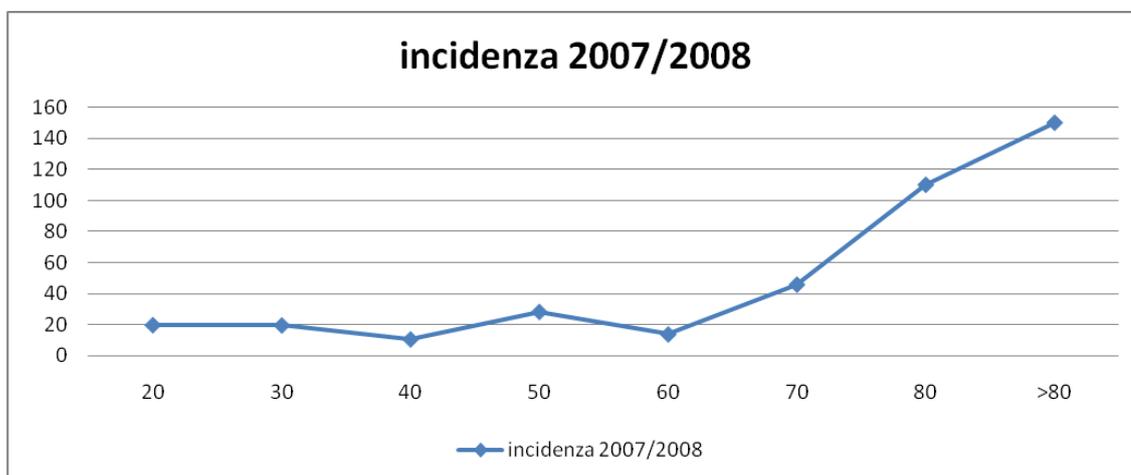
Per gli anni 2007 e 2008 sono stati registrati rispettivamente 58 casi (2007) e 65 (2008); i valori di incidenza sono risultati pari a 42,4 casi/100.000 per l'anno 2007 e 45 casi/100.000 per l'anno 2008.

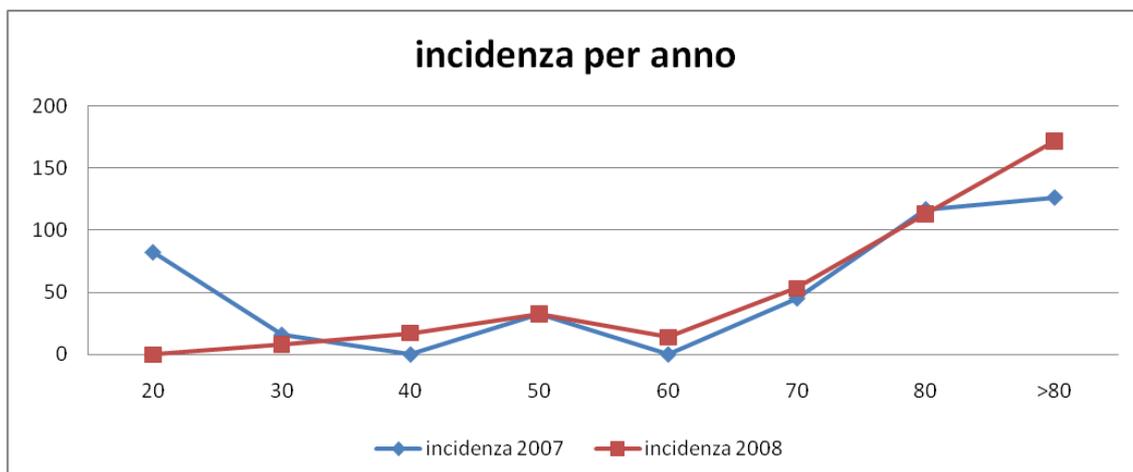
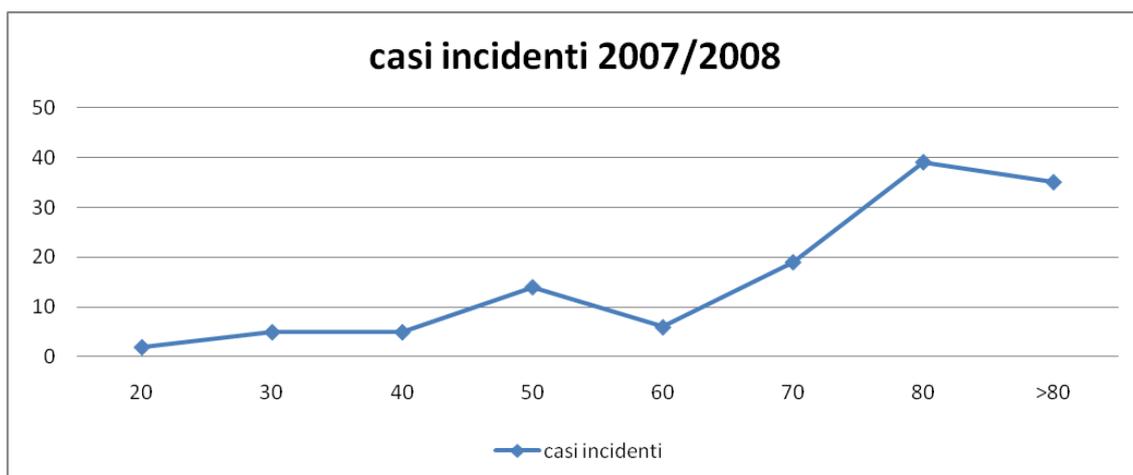
**2.3.2.3 Incidenza per sesso e fasce d'età:**

Per quanto concerne l'incidenza totale in relazione alle fasce d'età i dati sono riassunti nelle tabella sottostante

FASCE D'ETA'	DONNE		UOMINI		TOTALE	
	Casi	Inc.	Casi	Inc.	Casi	Inc.
15>19	1	41,12	0	0	1	19,99
20>29	0,5	7,91	2	31,76	2,5	19,81
30>39	1	8,61	1,5	13,08	2,5	10,83
40>49	4,5	36,24	2,5	20,54	7	28,47
50>59	0,5	4,42	2,5	24,65	3	13,99
60>69	4	36,16	5,5	57,34	9,5	46
70>79	10	97,39	9,5	127,82	19,5	110,17
>80	11,5	145,28	6	160,09	17,5	150,03
<b>TOT.</b>	<b>33</b>	<b>45</b>	<b>29,5</b>	<b>46,51</b>	<b>62,5</b>	<b>45,699</b>

I risultati riportati in tabella vengono tradotti in curve di incidenza nei grafici sottostanti ove si riscontra visivamente un evidente aumento dei tassi di incidenza al di sopra dei 60 anni di età.





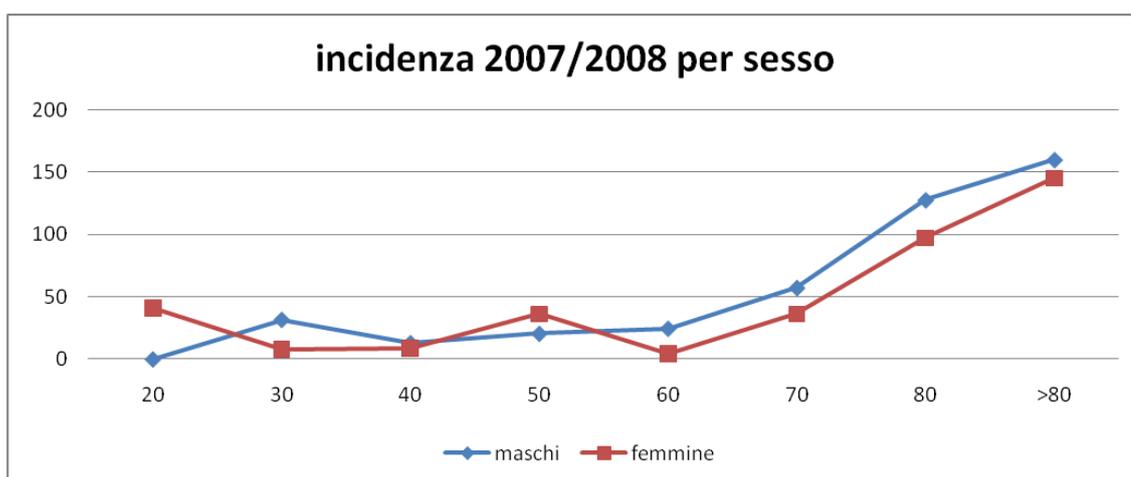
Nella nostra casistica viene riportata un tasso di incidenza media di 46,5 per il sesso maschile e di 45 per il sesso femminile, con un rapporto pari a 1,03 che non riveste carattere di significatività statistica.

Considerando le singole annate i dati risultano a favore del sesso femminile relativamente al 2007 (M: 37,8; F: 46,4) mentre prevale il sesso maschile nell'anno 2008 (M: 55,2; F: 43,6)

Il comportamento dei tassi di incidenza è variabile tra i due sessi fino alla VI decade con una lieve prevalenza del sesso maschile nella fascia d'età tra i 30-40 anni e una ripresa da

parte del sesso femminile nella decade successiva, dai 60 anni in poi l'andamento dell'incidenza nei due sessi è sostanzialmente sovrapponibile con il mantenimento di una minima differenza sempre a favore del sesso maschile.

Anno	Maschi		Femmine		Tot.	
	Casi	Incid.	Casi	Incid	Casi	Incid
2007	34	46,4	24	37.8	58	42.4
2008	32	43,6	35	55.2	67	45



#### 2.3.2.4 Stati Epilettici:

Nei dati fin qui presentati risultano inclusi i casi di epilessia incidente con stato epilettico (SE) all'esordio.

In tutto sono stati registrati 10 casi di SE, tutti confermati da una registrazione video-EEG, corrispondenti all'8% di tutte le epilessie incidenti della nostra casistica.

La totalità degli SE avevano esordio focale e sono stati classificati nella seguente modalità (biblio classificazione stati epilettici):

- Stato epilettico focale non convulsivo (NCSE) : 6 casi/10

- Stato epilettico focale convulsivo (CSE): 4 casi /10

L'età media di insorgenza era di 78,2 anni, tutti i casi sono insorti nella fascia d'età al di sopra dei 65 anni.

Il tasso di incidenza di epilessia con esordio con stato di male all'interno della nostra popolazione, è risultato pari a 3,7/ casi per 100.000 abitanti.

### **2.3.2.5 Classificazione delle crisi e delle epilessie**

#### **- classificazione delle crisi**

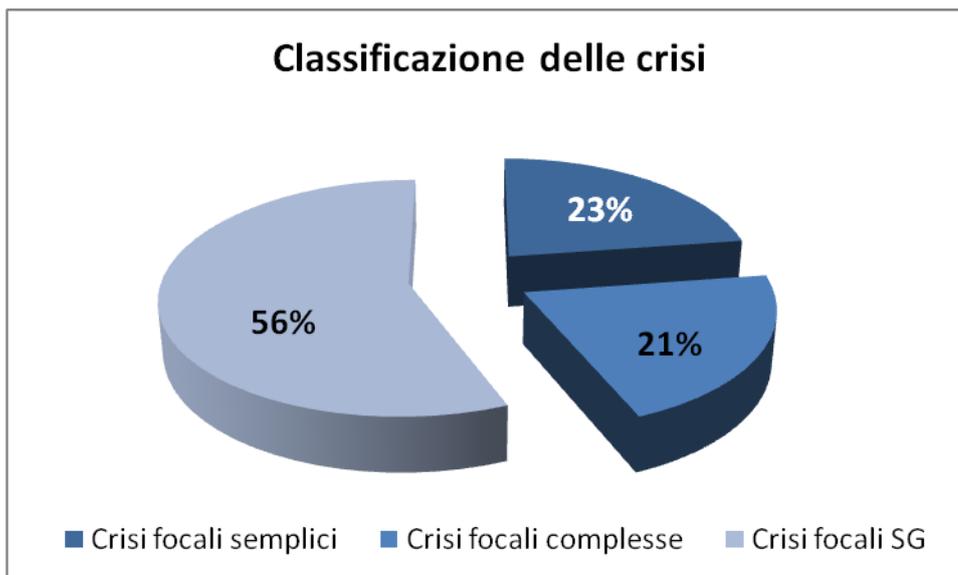
Come indicato nel paragrafo relativo ai "materiali e metodi" le crisi epilettiche sono state suddivise in : focali, parziali, generalizzate e indeterminate.

Nel nostro studio il 94,4% dei casi incidenti (118/125) presentava una forma di epilessia focale, il 4,8% una forma di epilessia generalizzata (6/125) , 0,8% presentava una forma giudicata "indeterminata" (1/125).

	<b>Focali</b>	<b>Generalizzate</b>	<b>Indeterminate</b>
<b>CASI</b>	<b>118</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
<b>%</b>	<b>94,4%</b>	<b>4,8%</b>	<b>0,8%</b>

Le epilessie focali, sempre in ottemperanza alle Classificazioni ILAE, sono state ulteriormente suddivise in:

- epilessie con crisi focali semplici ► 27 casi su 118
- epilessie con crisi focali complesse ► 25 casi su 118
- epilessie con crisi focali con secondaria generalizzazione ► 67 casi su 118



Le epilessie con crisi ad esordio generalizzato sono state a sua volta suddivise, sempre secondo i Criteri ILAE, in:

- Crisi generalizzate non convulsive: 0/6
- Crisi generalizzate miocloniche: 1 caso su 6
- Crisi generalizzate convulsive (grande male): 5 casi su 6

**- Classificazione eziologica delle epilessie:**

Le epilessie sono state suddivise in: epilessie sintomatiche ad eziologia nota e epilessie criptogenetiche e idiopatiche a eziologia sconosciuta.

95 sono stati i casi di epilessie sintomatiche a eziologia nota, pari al 76% del totale delle epilessie incidenti; 28 sono state le epilessie criptogenetiche (22,4%) e 2 le forme di epilessia definita come idiopatica (1,6%), verosimilmente sostenuta da alterazioni genetiche.

	Sintomatiche	Idiopatiche	Criptogenetiche
<b>CASI</b>	<b>95</b>	<b>2</b>	<b>28</b>
<b>%</b>	<b>76%</b>	<b>1,6%</b>	<b>22,4%</b>

Sulla base delle linee guida ILAE del 1993, le epilessie sintomatiche sono state a sua volta suddivise, con i relativi fattori di rischio eziologico in :

- epilessie sintomatiche remote (da lesioni statiche)

- Epilessia post traumatica: 6 casi su 95
- Epilessia da evento cerebrovascolare, ischemico (IC) o emorragico spontaneo (EC): 58 casi su 95 (IC: 34; EC: 24)
- Epilessia da infezione del SNC: 1 caso su 95
- Epilessia da cause pre e perinatali: 2 casi su 95
- Epilessia correlata a storia di abuso alcolico: 0 casi
- Epilessia successiva a encefalopatia tossica o metabolica: 0 casi

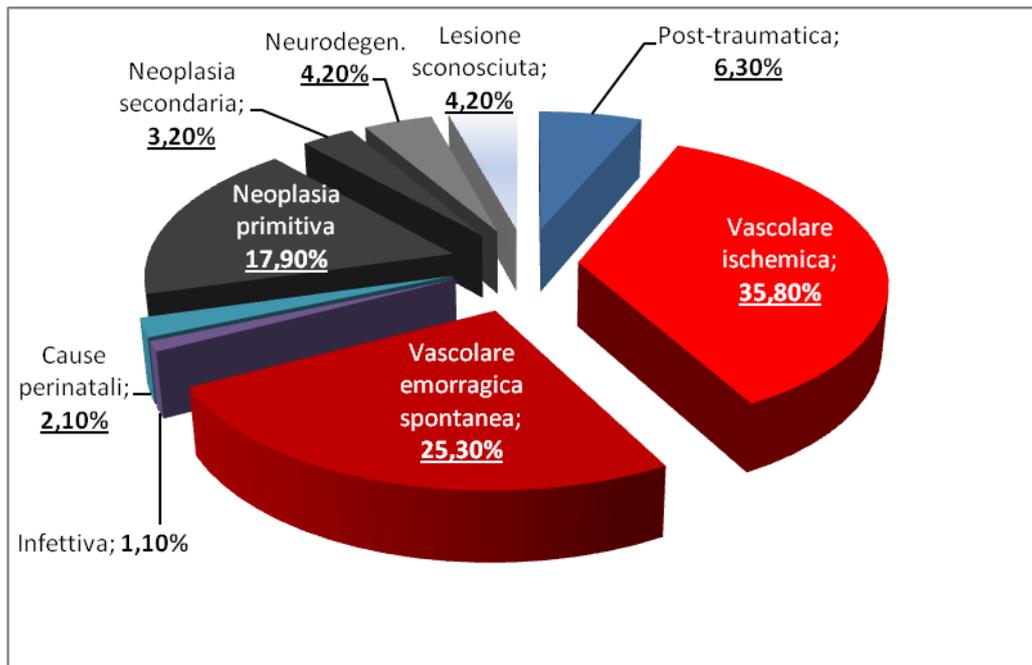
- epilessie sintomatiche progressive (da lesioni evolutive)

- Epilessia in Neoplasia primitiva o secondaria del SNC: 20 casi su 95
- Epilessia da infezione di virus lenti: 0 casi
- Epilessia da malattie autoimmuni: 0 casi
- Epilessia da disturbi metabolici con coinvolgimento secondario del SNC: 0 casi
- Epilessia in patologie neurodegenerative (Alzheimer): 4 casi su 95

- epilessie sintomatiche da lesioni sconosciute: 4 casi su 95

Quest'ultima categoria rappresenta pazienti che mostrano una lesione alle immagini di neuroimaging, che non è stata potuta caratterizzare dal punto di vista eziologico e che riveste un significato epilettogeno.

I pazienti affetti da epilessia sintomatica remota sono risultati in tutto sono 67 su 95, pari al 70,5% delle forme ad eziologia nota o lesionale; i casi affetti da epilessia sintomatica progressiva erano 24, pari al 25,3% delle forme sintomatiche. Il rimanente 4,2% era rappresentato da forme lesionali ad eziologia sconosciuta.



#### - Classificazione Sindromica dell'Epilessia

I casi di epilessia incidente sono stati definiti in relazione alla Classificazione Sindromica delle Epilessie stabilita dall'ILAE nel 1989. (cfr Capitolo 1)

- Epilessie "Localization related" (1.0): sono stati registrati un totale di 113 casi (90%), la maggior parte riconosceva una causa eziologica nota (90) casi, ed è pertanto stata distribuita all'interno delle sottocategorie sintomatiche (epilessie del lobo temporale 1.2.3; epilessie del lobo frontale 1.2.4, epilessie del lobo parietale 1.2.5, epilessie del lobo occipitale 1.2.6). I rimanenti 23 casi, rientravano nella classe di epilessie definite come criptogenetiche, suddivise a sua volta per localizzazione del focolaio epilettogeno.

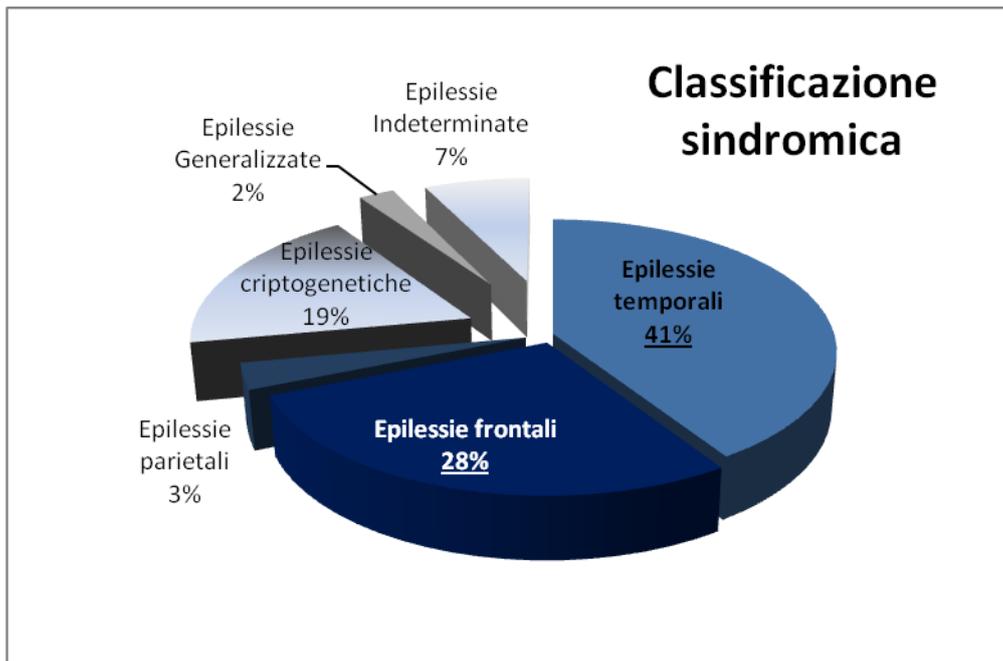
- Epilessie Generalizzate (2.0): 3 sono stati i casi rilevati. Un caso di epilessia mioclonica giovanile (sdr. di Janz) (cod. 2.1.6); un caso di epilessia idiopatica indeterminata; un caso di epilessia sintomatica generalizzata indeterminata.

- Epilessie non classificabili: sono 9 i pazienti che presentavano una forma di epilessia, che per eziologia e semeiologia delle crisi, non era classificabile secondo le principali categorie,

ed è pertanto stata inserita all'interno della classe di "sindromi epilettiche non determinate".

Di seguito viene riportata una tabella riassuntiva della composizione della nostra casistica incidente secondo la classificazione sindromica, e , a seguire, la distribuzione percentuale delle varie forme secondo schema a torta.

<b>Classificazione Sindromica secondo ILAE 1989</b>		
<b>EPILESSIE FOCALI</b>	Sintomatiche del Lobo Temporale (1.2.3)	<b>51</b>
	Sintomatiche del Lobo Frontale (1.2.4)	<b>35</b>
	Sintomatiche del Lobo Parietale (1.2.5)	<b>4</b>
	Criptogenetiche (1.3)	<b>23</b>
<b>EPILESSIE GENERALIZZATE</b>	mioclonica giovanile (2.1.6)	<b>1</b>
	Idiopatica indeterminata (2.1.8)	<b>1</b>
	sintomatica indeterminata (2.3.1.2)	<b>1</b>
<b>EPILESSIE INDETERMINATE</b>		<b>9</b>



### **2.3.3 Discussione**

#### **- Tasso di incidenza totale:**

Lo studio presentato ha indagato l'incidenza di epilessia nell'età adulta all'interno di quattro comuni ineriti nel distretto sanitario di Ferrara riportando un tasso crudo pari a 45,7 casi x 100.000 abitanti l'anno. Come riportato nei risultati, al fine di una migliore caratterizzazione dei dati e a una possibilità di comparazione degli stessi, si è provveduto a una standardizzazione dei tassi alle principali popolazioni standard internazionali e alla popolazione italiana standard. I valori aggiustati per età e sesso oscillano tra i 24,2 casi della popolazione mondiale (World population part of milion) e i 33 della popolazione americana (US part of milion). Il tasso standardizzato alla popolazione italiana è risultato pari a 37,5 casi x 100.000 abitanti l'anno.

	CRUDA	ITALIA	EUROPA	MONDO	USA
<b>INCIDENZA</b>	<b>45,7</b>	<b>37,5</b>	<b>30,7</b>	<b>24,2</b>	<b>33,7</b>
<b>INT. CONF.</b>	38,2- 54,7	31,4-44,9	25,6- 36,7	20,2-29	28,2-40,3

Il valore particolarmente elevato del tasso crudo rispetto agli standardizzati è legato alla particolare composizione demografica per fasce d'età della nostra popolazione.

La popolazione residente presso l'ex distretto sanitario di Ferrara è composta per il 33% di soggetti al di sopra dei 60 anni di età (1/3 del totale) e per il 19,3% da ultra settantenni.

I riferimenti demografici nazionali e internazionali presentano una composizione per fasce d'età differente con minori percentuali di individui anziani, la popolazione italiana standard ad esempio è composta per un 25,7% da soggetti over 60 e 14,5% over 70 (vs. 33% e 19%); la popolazione USA standard presenta solo il 16,5% di ultrasessantenni, esattamente la metà rispetto alla popolazione del nostro studio.

Procedendo al confronto dei dati standardizzati con i principali studi europei e mondiali, il nostro tasso aggiustato per età e sesso alla popolazione europea (30,7 casi/100.000 abitanti) è certamente confrontabile ad altri lavori europei condotti su popolazioni adulte, in particolare con gli studi di Oun (Estonia 2003) e Olafsson (Islanda 2005) che presentano tassi rispettivamente pari a 35/100.000 abitanti e 33/100.000 abitanti.

L'unico altro studio europeo condotto su adulti è quello relativamente "datato" di Keranen (Finlandia 1989), che riportava un'incidenza di 24 casi/100.000 abitanti; lo stesso autore si era interrogato sul basso valore del tasso, ipotizzando una incompleta raccolta dei dati all'interno della popolazione anziana.

A livello mondiale e europeo esistono altri studi di incidenza condotti sull'adulto, ma presentano tassi più alti in quanto includono nei casi incidenti anche le crisi singole non provocate; tra questi, uno dei lavori più significativi è quello di Forsgren (Svezia 2002) con

un tasso di incidenza di epilessia e di unprovoked seizures calcolato pari a 56/100.000 abitanti.

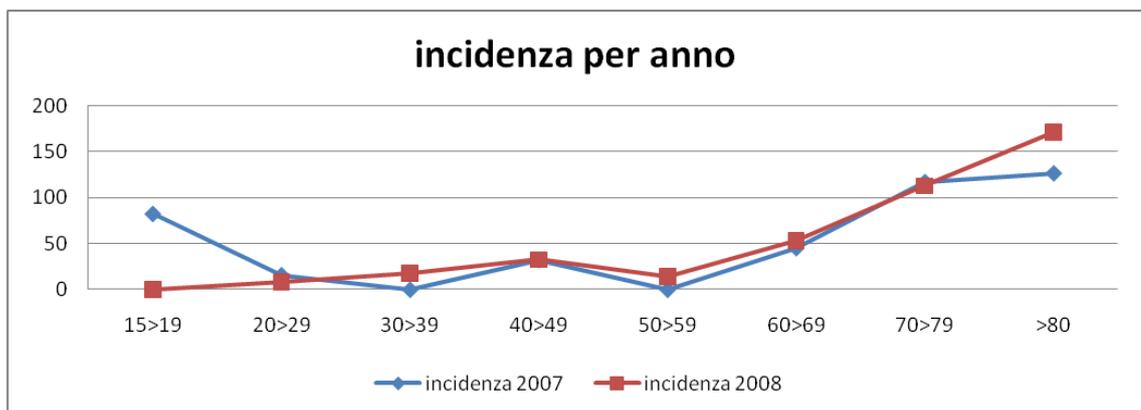
- Incidenza per fasce d'età:

La maggior parte dei principali lavori presenti in letteratura sono definiti "all ages", ovvero condotti su tutte le fasce d'età; non è possibile pertanto un confronto diretto con essi in quanto la mancanza dei tassi di incidenza elevati tipici del primo decennio di vita tende a sottostimare i valori calcolati nell'età adulta. Esiste comunque la possibilità di confronti con tali lavori considerando i dati di incidenza parziale riferiti alle fasce di età dell'adulto (20-59) e dell'anziano (> 60), come riportato nella tabella successiva.

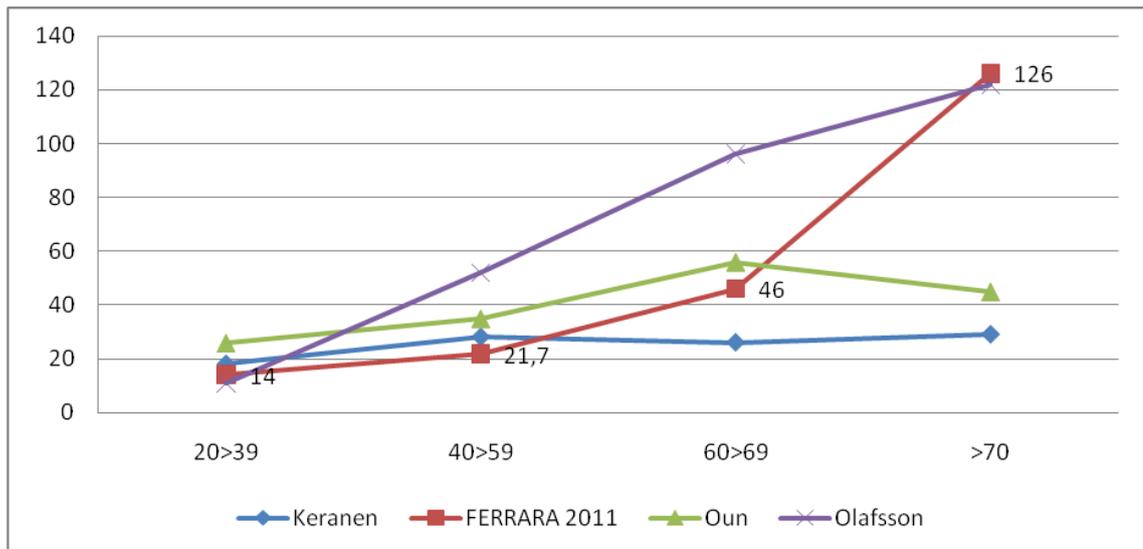
INCIDENZA per fasce di età	Fascia 20>59	Fascia >60
<b>Ferrara (2011)</b>	<b>18,35</b>	<b>92,7</b>
Tekle-Haimanot- Etiopia (1997)	36	20,5
Olafsson- Islanda (1996)	28	107,3
Cockerell- GBR(1995)	33,4	75,2
Hauser-USA (1993)	31,8	82,6
Rwiza- Tanzania (1992)	43,3	39,7
Keranen- Finlandia (1989)	23	27
Joensen- Danimarca (1986)	29,0	15,0

I dati della letteratura riportano tassi di incidenza nella fascia d'età dell'adulto (20-59), compresi tra i 23 casi/100.000 di Keranen (Finlandia) e i 43 casi di Rwiza (Tanzania); in generale i paesi occidentalizzati in linea con l'Italia, presentano dei valori compresi tra i 23 e i 30 casi; mentre tassi comprensibilmente più elevati sono a carico dei paesi in via di sviluppo (Tanzania: 43; Etiopia: 36). Il nostro tasso relativo all'adulto 20-59 (18.4 casi x

100.000), si colloca ai limiti inferiori del range riportato dagli studi europei (23-30 casi x 100.000). La ragione di tale discrepanza è verosimilmente in relazione a una carenza di pazienti incidenti nelle fasce d'età 30-39 e 50-59, rilevata in entrambe le annate dello studio. La fascia d'età 30-39, è in tal senso un quinquennio critico perché non trovano ancora espressione le epilessie sintomatiche da disordini cerebrovascolari e neoplasie, evidenti nelle decadi successive. Il calo di pazienti nella fascia d'età 50-59 ha meno spiegazioni, può rappresentare un dato isolato riferito agli anni 2007-08 e pertanto essere espressione del limite di uno studio di incidenza condotto su un periodo di soli due anni.



Per quanto concerne la fascia d'età dell'anziano i nostri tassi si correlano maggiormente con quanto emerso dagli studi internazionali più recenti, con evidenza di un progressivo aumento dell'incidenza man mano che si prosegue oltre i 60 anni.



Studi più “antichi” (Granieri et al) e lavori relativi a realtà geografiche arretrate dal punto di vista economico e sociale, tendono a presentare tassi di incidenza più bassi nell’anziano. I motivi di tali differenze sono essenzialmente 3: - la differente aspettativa di vita tra paesi occidentalizzati e non e tra popolazioni moderne urbane e passate rurali - il miglioramento delle tecniche diagnostiche che consentono la diagnosi di epilessia senile – l’aumento della sopravvivenza a patologie del SNC che si associano ad un elevato rischio di sviluppo di epilessia.

#### - Incidenza in relazione al sesso

Nella nostra casistica il rapporto tra incidenza del sesso maschile con quello femminile è pari a 1,03, privo di una significatività statistica, e espressione di una sostanziale parità dei sessi per quanto riguarda l’incidenza di epilessia. Come riportato nell’introduzione, molti lavori riportano tassi di incidenza maschili tendenzialmente maggiori rispetto ai femminili, ma raramente viene riportata una differenza statisticamente significativa e solo nel calcolo dell’incidenza cumulativa (Hauser e Olafsson). Solo un lavoro di Sanders (1990) riportava un tasso di incidenza a favore del sesso femminile.

### -Classificazione delle crisi

Nel nostro studio viene riportata una netta prevalenza di forme di epilessia focale/parziale rispetto alle generalizzate (94% vs 5%), questo è un dato comprensibile in quanto le epilessie generalizzate tendono a verificarsi preferibilmente nell'età infantile per poi ridursi drasticamente nei decenni successivi a vantaggio delle forme focali (Kotsopoulos 2005).

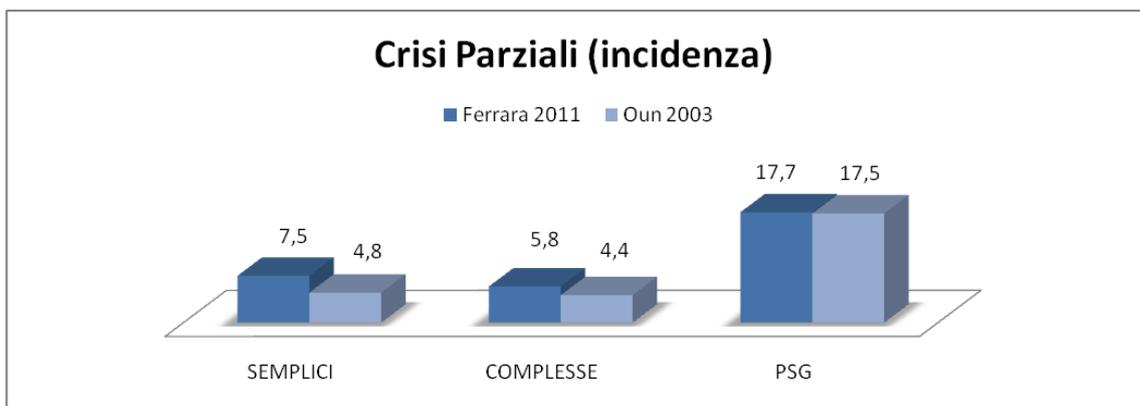
Nella tabella sottostante sono citati i dati della letteratura relativi all'incidenza nell'adulto delle sole epilessie generalizzate; sono altresì riportati in tabella i tassi della nostra casistica standardizzati alla popolazione americana (US milion).

STUDIO	Età in esame	Epilessie
<b>Kotsopoulos 2005</b>	>14aa	4,6/100000
<b>Zarrelli 1999</b>	>10aa	0/100000
<b>Oun 2003</b>	>19aa	1,7/100000
<b>Ferrara 2011</b>	> 15 aa	2,5/100000

La nostra incidenza è perfettamente paragonabile alle casistiche internazionali dell'adulto, dove il reclutamento di pazienti con epilessia generalizzata diventa evento raro, tanto che a qualcuno può anche capitare di non riuscire ad arruolare alcun caso (Zarrelli 1999).

Certamente i nostri dati non sarebbero paragonabili a quelli riportati da studi meno recenti, in quanto in passato permaneva una certa frequenza di epilessie generalizzate anche nell'età adulta. Negli ultimi 20 anni si è assistito a un progressivo decremento delle forme generalizzate sia per una maggiore capacità metodologica che consente di distinguere una crisi focale secondariamente generalizzata da una primitivamente generalizzata (errore molto frequente se si fa riferimento all'analisi di Medici non specialisti), sia per una verosimile riduzione oggettiva delle stesse.

Per quanto riguarda le forme di epilessia focale, nel nostro studio sono maggiormente rappresentate da crisi focali con secondaria generalizzazione (56%), mentre appaiono meno frequenti le forme focali semplici (23%) e focali complesse (21%). Questi dati esprimono una naturale facilità alla diagnosi per le forme che si correlano a eventi convulsivi, come le forme secondariamente generalizzate. In letteratura è possibile confrontare i nostri dati in termini di incidenza di epilessie focali SG, focali semplici e focali complesse solo con lo studio di Oun (Estonia), ottenendo una sostanziale sovrapposizione dei tassi di incidenza.



#### - Classificazione Eziologica

Nel nostro studio un totale di 95 casi di epilessia sono stati associati a un determinato fattore eziologico, rappresentando il 76% delle forme incidenti.

Numerosi esperti del settore epilettologico ritengono che in un prossimo futuro non esisteranno più epilessie criptogenetiche o probabili sintomatiche e forse anche buona parte delle epilessie idiopatiche, in quanto lo sviluppo del neuroimaging anatomico e funzionale e delle indagini citogenetiche porterà alla caratterizzazione eziologica di quasi tutte le epilessie. Appare chiaro che la frequenza di epilessie sintomatiche a eziologia nota fosse alquanto bassa nei lavori relativi agli anni 70 e 80, con aumento significativo di

frequenza dagli anni 90 per l'utilizzo routinario della Tc cerebrale e un ulteriore incremento negli anni 2000 per l'utilizzo su larga scala della stessa Risonanza Magnetica Cerebrale.

Nel distretto Sanitario di Ferrara opera un percorso specialistico finalizzato alla diagnosi e alla cura delle sindromi epilettiche che prevede un'indagine di RM cerebrale in tutti i pazienti che abbiano presentato una prima crisi epilettica non provocata in assenza di un fattore eziologico certo; la presenza di tale servizio assistenziale ha contribuito all'alto tasso di epilessia a eziologia nota all'interno della nostra casistica. Non bisogna tuttavia dimenticare la situazione demografica Ferrarese che presenta un'alta percentuale di residenti nella fascia di età al di sopra dei 60 anni, dove notoriamente è maggiore la quota di epilessie sintomatiche ad eziologia nota.

STUDIO	ANNO	EZIOLOGIA NOTA
<b>Ferrara</b>	<b>2011</b>	<b>76%</b>
<b>Kotsopoulos</b>	<b>2005</b>	<b>69%</b>
<b>Oun</b>	<b>2003</b>	<b>55%</b>
<b>Zarrelli</b>	<b>1999</b>	<b>46,5%</b>
<b>Granieri</b>	<b>1983</b>	<b>39%</b>

La tabella sovrastante mostra l'incremento della frequenza di epilessia etiologicamente determinata nel corso degli anni, e la relativa conformità dei nostri dati con quelli della letteratura recente.

L'analisi dei singoli fattori eziologici (secondo le linee guida ILAE 1993) all'interno del gruppo delle epilessie sintomatiche ha rilevato una predominanza di forme sintomatiche remote rispetto alle progressive (72% vs 25%).

L'eziologia cerebrovascolare (62%) risulta quella più frequentemente chiamata in causa, soprattutto attraverso la presenza di lesioni ischemiche che di per sé sono meno

epilettogene delle lesioni emorragiche, ma essendo più frequenti nella popolazione, tendono a sviluppare un numero maggiore di epilessie incidenti.

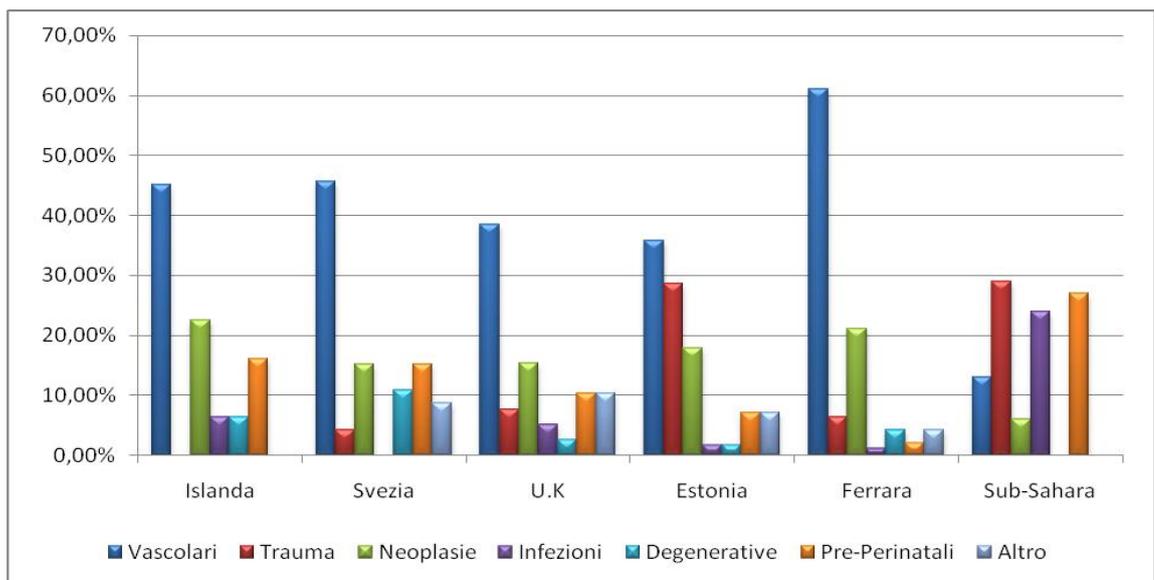
Tutti gli studi epidemiologici recenti confermano inevitabilmente questo dato (Kotsuopulos 2005, Banerjee 2009, Hauser 1997, Brodie 2000).

Tra le forme sintomatiche remote , nella nostra casistica sono le epilessie post traumatiche quelle con la seconda maggiore incidenza seguite dalle pre e peri-natali e dalle infettive.

Tra le forme sintomatiche progressive , le cause più frequenti sono quelli legati a neoplasie (21%), molto spesso meningiomi, ma talora neoplasie primitive del SNC, o più raramente metastasi. La causa neoplastica risulta in diversi lavori il secondo fattore eziologico più frequente in generale e il più frequente tra le forme sintomatiche progressive.

Il confronto dei dati eziologici della nostra casistica con quelli rilevati in letteratura è riassunto nel grafico sottostante.

Dall'analisi degli istogrammi si noterà una particolare maggiore frequenza degli eventi cerebrovascolari nella nostra casistica , verosimilmente in realzione all'età media elevata dei nostri pazienti incidenti (67 anni di media). Appare invece sovrapponibile il dato delle neoplasie, che, in quasi tutte le casistiche , appare come la seconda causa più frequente.



Si noti la differente distribuzione eziologica di una realtà geografica differente come il Sub-Sahara (Preux 2005), dove la causa prevalente è legata a epilessia post-traumatica e in secondo luogo a infezioni e problematiche pre e perinatali, solo un 13% dei pazienti presenta forme di epilessia sintomatica legata a problematiche cerebrovascolari. Le motivazioni di tale anomalo comportamento sono state analizzate nel capitolo introduttivo.

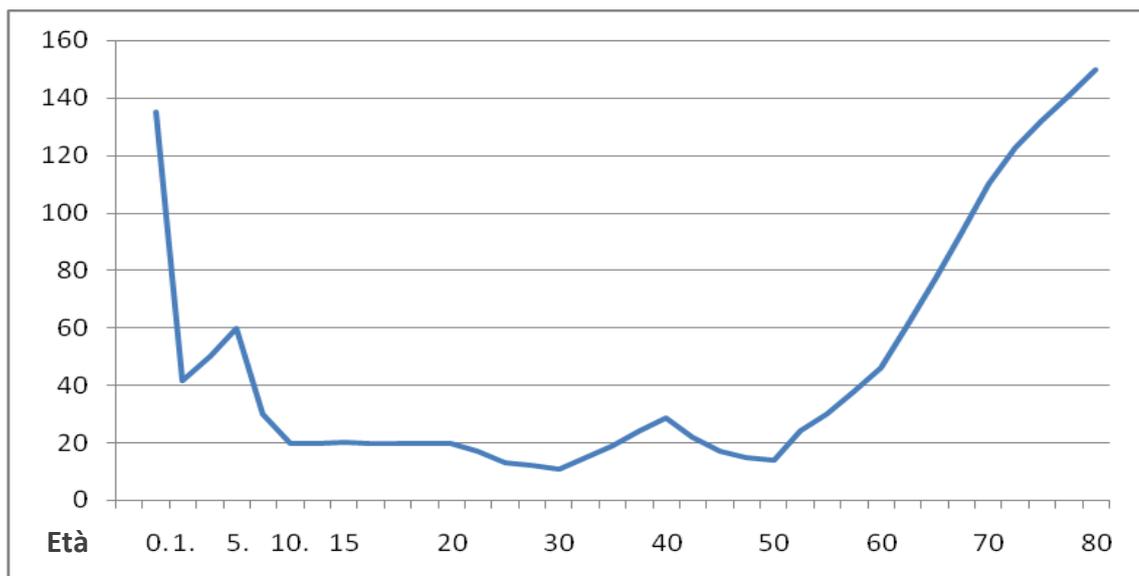
#### **2.4 Integrazione dei dati di incidenza di epilessia infantile e dell'adulto**

Nel capitolo sono stati presentati due studi di incidenza di bambino e adulto condotti nel distretto sanitario di Ferrara.

Si tratta di due lavori metodologicamente simili come criteri utilizzati e come territorio di osservazione, ma non compatibili in quanto condotti in periodi di osservazioni differenti come collocazione temporale e come durata.

Tuttavia è possibile tentare una associazione dei diversi dati per ottenere con una certa approssimazione un andamento dell'incidenza nel nostro territorio per tutte le fasce d'età.

**Incidenza per fascia d'età dall'unione dei due studi**



La distribuzione ricalca sostanzialmente l'andamento "U-Shaped wave" classico descritto e riportato in quasi tutti i lavori di incidenza "All-ages" (Banerjee 2009, Forsgren 2002, Kotsopoulos 2005).

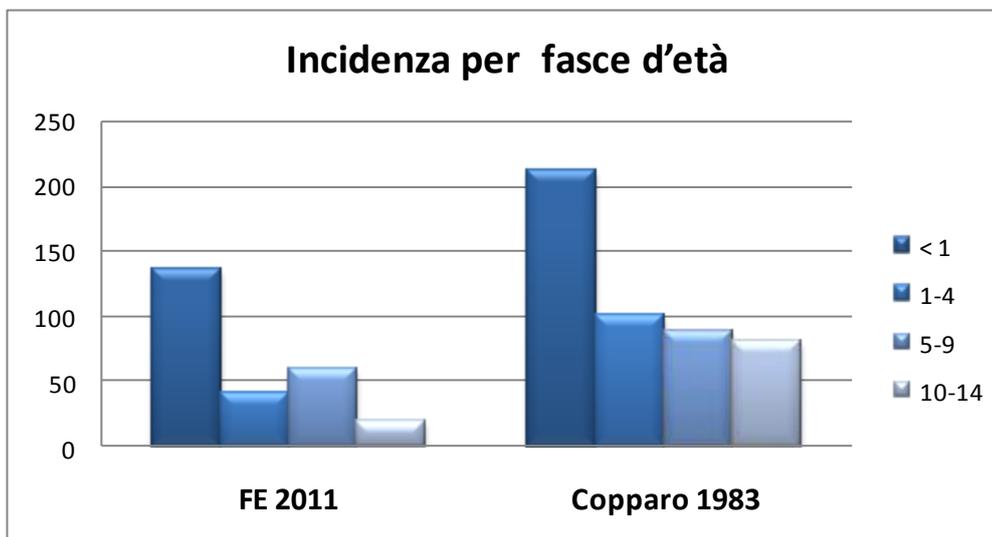
Nell'andamento della curva si "stagliano" due picchi secondari nella fascia d'età 5-9 anni e 40-45 anni e sono espressione non tanto di un valore elevato di incidenza in quella fascia d'età, quanto piuttosto di un calo di incidenza delle fasce d'età viciniori, per effetto chiaro-scuro.

## **2.5 Il confronto con lo studio di Incidenza dell'epilessia di Copparo-Ferrara (Granieri 1983)**

Entrambi gli studi presentati possono essere oggetto di confronto con il lavoro di Granieri et al, condotto sul territorio di Copparo, facente parte della provincia di Ferrara.

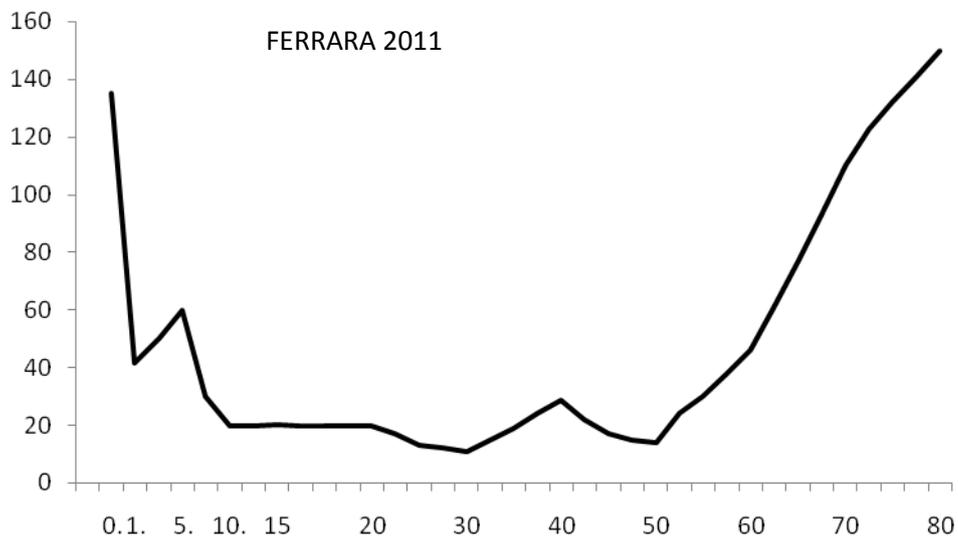
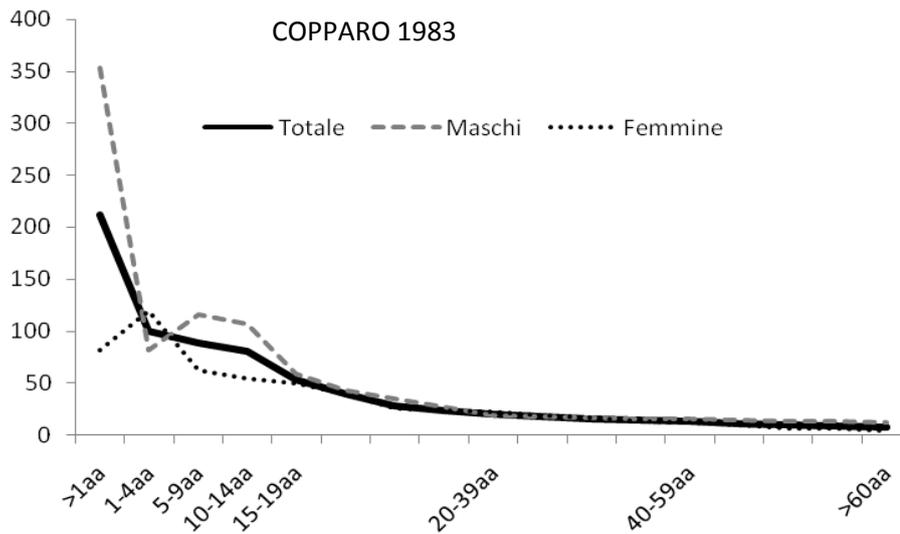
La comparazione di lavori così distanti nel tempo, ma vicini come territorio di indagine, risulta interessante per comprendere i cambiamenti della popolazione, dell'epilessia e dei protocolli diagnostico terapeutici nell'arco di oltre 30 anni di storia Ferrarese.

Per quanto riguarda lo studio in età infantile, il lavoro di Copparo mostra tassi di incidenza raddoppiati rispetto al nostro lavoro (97,3 vs 46,4) con costante decremento attraverso le varie fasce d'età, mantenendo tuttavia valori elevati anche nel periodo pre-adolescenziale (10-14), prossimi agli 80 casi x 100.000. Le differenze di tali tassi vanno ricercate in una differente modalità di sorveglianza e assistenza al parto che esisteva nelle zone rurali della nostra provincia negli anni 60 e 70; in quelle epoche, circa il 50% dei parti avveniva al proprio domicilio. Nel lavoro di Granieri si riscontrano un 20% di epilessie riferibili a eventi avversi perinatali, nel nostro studio la percentuale scende circa all'8%.

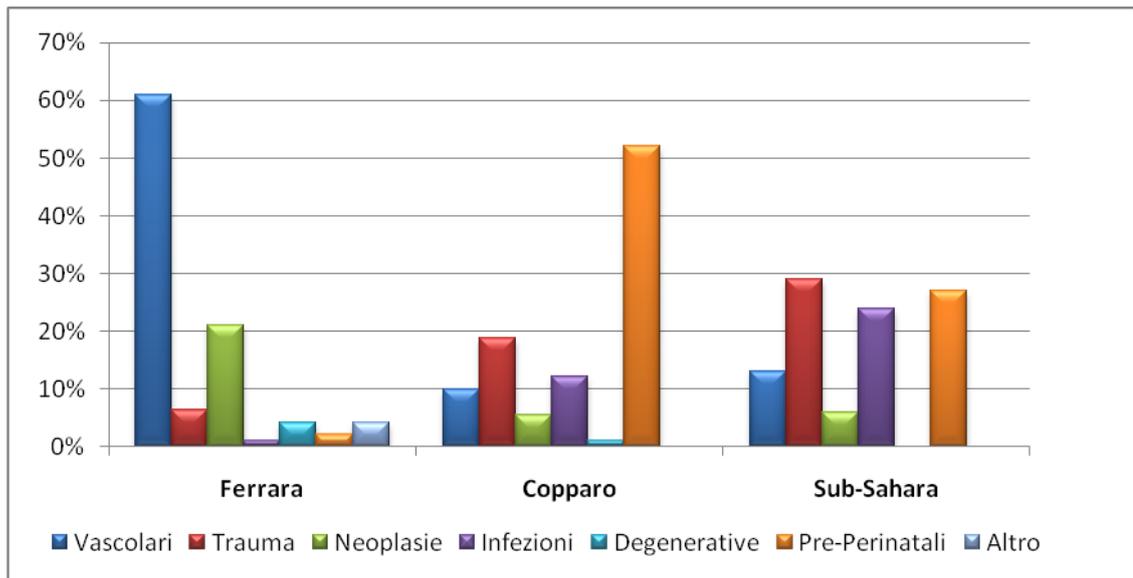


Considerando la semeiologia delle crisi, nel lavoro di Copparo si assiste a una netta prevalenza di forme generalizzate fino al primo decennio di vita, come in molti lavori dell'epoca; nella nostra casistica si ha una chiara prevalenza di forme generalizzate solo nel primo anno di vita.

Lo studio dell'adulto presentato mostra un tasso di incidenza crudo pari a 45,7 casi x 100.000, randomizzato alla popolazione italiana 37,5 casi x 100.000; per le medesime fasce d'età, lo studio di Copparo presentava un tasso crudo pari a 26,75 casi x 100.000 abitanti. La discrepanza tra i due valori è maggiormente evidente se si vanno ad analizzare la suddivisione delle incidenze per fasce d'età: a Copparo si realizzava una graduale caduta dei tassi di incidenza nel corso dell'età adulta e che proseguiva nell'anziano fino a raggiungere valori estremamente bassi al di sopra dei 75 anni; l'andamento dell'incidenza nel nostro studio dell'adulto ricalca invece la seconda parte della curva "U-shaped" caratteristica, con incremento dei valori nelle classi di età più avanzata.



Una differente distribuzione delle incidenze per fasce di età si traduce inevitabilmente in un differente profilo eziologico delle epilessie sintomatiche. Nel grafico sottostante è ben evidente la corposa quota di epilessie legate a eventi perinatali (solo in parte prenatali) che caratterizza lo studio di Copparo, relativamente più frequenti rispetto al nostro studio appaiono le epilessie post-traumatiche (tipiche delle realtà rurali) e le infezioni. Estremamente ridotta risulta l'eziologia cerebrovascolare, soprattutto in relazione alla bassa quota di epilessia incidente di età anziana nella popolazione dello studio del 1983.



La distribuzione per fattori eziologici del lavoro di Copparo sembra porsi a metà strada tra il nostro studio , da una parte, e il lavoro dell’Africa Sub Sahariana di Preux, dall’altra.

Questa ultima considerazione ci permette di comprendere il cambiamento della società Ferrarese nell’ultimo secolo: da una popolazione prettamente rurale, dedita all’attività agricola (più esposta a eventi traumatici e infettivi), allo scarso interesse per l’assistenza sanitaria, con un alta percentuale di tassi domestici si è passati a una cittadinanza prettamente urbana, scarsamente rinnovata nelle fasce d’età più basse e con un aspettativa di vita molto alta (aumento delle epilessie incidenti in età senile).

## **2.6 CONCLUSIONI:**

I lavori discussi rappresentano i primi studi di incidenza di epilessia condotti in Italia che applicano il sistema metodologico (raccolta, accertamento e classificazione dei casi) stabilito dalla International League Against Epilepsy.

Risultano altresì gli unici studi di incidenza italiani condotti negli ultimi 30 anni e pertanto vanno a colmare una grossa lacuna epidemiologica relativamente ai tassi di incidenza europea.

L'ultimo lavoro italiano in tal senso era proprio quello condotto da Granieri et al del 1983 , che, per i motivi di cui sopra, non risultava più rappresentativo di una società italiana-Ferrarese demograficamente modificatasi nel corso degli ultimi 30 anni.

Il tasso medio di incidenza della popolazione infantile relativamente al periodo di tempo compreso tra il 1995 e il 2005 è risultato pari a 46,4 casi per 100.000 abitanti/l'anno.

Il tasso di incidenza crudo della popolazione adulta superiore ai 15 anni, per gli anni 2007-2008 è di 45,7 casi per 100.000 abitanti l'anno, e , standardizzato alla popolazione italiana risulta pari a 37,5 casi per 100.000/anno.

La distribuzione dei tassi per fasce di età mostra elevati valori nel primo anno di vita (135 casi/100.000 abitanti) con una discreta prevalenza di epilessie generalizzate rispetto alle forme focali. Nelle fasce d'età successive si realizza un brusco calo dei valori incidenti, che vanno a stabilizzarsi a un valore di 20 casi/100.000 fino ai 40 anni, con comparsa di una lenta risalita (28-30 casi/100.000) dei tassi. Nella nostra casistica dell'adulto si realizza un lieve calo dei valori nella fascia d'età 50-60, poi segue una impennata dell'incidenza che risulta caratteristica della terza età.

L'incremento di incidenza nell'età senile appare legato a diversi fattori, in particolare in relazione all'aumento dell'aspettativa di vita e alla maggiore possibilità di sopravvivenza a patologie potenzialmente epilettogene come le malattie cerebrovascolari e le neoplasie.

Nel complesso, i nostri studi mostrano un aumento della quota di epilessie sintomatiche a discapito delle forme criptogenetiche (probabili sintomatiche) e idiopatiche; questo in relazione ai progressi delle tecniche di neuroimaging e allo sviluppo e applicazione di indagini citogenetiche che risultano peraltro fruibili da parte dei cittadini residenti nel territorio di Ferrara, per la presenza di un percorso diagnostico terapeutico che può attivarsi sin dalla comparsa della prima crisi epilettica non provocata.

Il principale obiettivo per il futuro è l'espansione temporale dello studio di incidenza dell'adulto, al fine di supportare ulteriormente i precedenti risultati e ovviare a eventuali carenze di pazienti incidenti soprattutto nella fascia di età compresa tra i 50 e i 60 anni.

## **CAPITOLO 3**

### **EPIDEMIOLOGIA DELLA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO**

#### **3.1 INTRODUZIONE:**

La Sindrome delle Gambe senza riposo (SGSR) è un disordine del sonno classificato secondo la International Classification of Sleep Disorders del 2003 all'interno del gruppo dei Disturbi Motori del sonno.

Si caratterizza tuttavia per la presenza di una sintomatologia prevalentemente sensitiva sgradevole localizzata generalmente agli arti inferiori, il quadro tende ad essere alleviato dal movimento e ne consegue che i pazienti affetti presentano una associata irrequietezza motoria, di qui la classificazione all'interno dei Disturbi Motori. La "SGSR" rappresenta un disordine del sonno in quanto la sintomatologia tende a manifestarsi tipicamente a riposo nelle ore serali o notturne e presenta un ritmo circadiano. L'impatto sul sonno è rappresentato da una aumentata latenza di sonno in virtù di un ostacolato processo di addormentamento, si associano inoltre forme severe di insonnia per difficoltà di mantenimento del sonno stesso.

La SGSR è un disturbo molto comune, diffuso soprattutto nella popolazione femminile. Tende ad esordire in età adulto giovanile e si aggrava progressivamente negli anni. La variante idiopatica è la forma più comune all'interno della popolazione, esistono tuttavia forme secondarie a patologie neurologiche, internistiche e ad eventi fisiologici come la gravidanza.

Negli ultimi anni , soprattutto in relazione alla scoperta della straordinaria efficacia terapeutica dei farmaci dopaminoagonisti, la patologia è stato oggetto di numerosi studi

sia per studiarne il meccanismo eziopatogenetico, sia per valutarne gli aspetti epidemiologici e i fattori di rischio.

Gli studi epidemiologici sulla SGSR, rimangono comunque limitati a dispetto della diffusione della malattia e presentano una scarsa concordanza. Le ragioni vanno ricercate nella scarsa conoscenza del disturbo, nella variabilità e scarsa specificità della sintomatologia che rende difficoltoso un iter diagnostico e per l'assenza di indagini strumentali in grado di confermarne la presenza della malattia; ne consegue una sostanziale sottostima del disturbo.

### **3.2. PROBLEMATICHE METODOLOGICHE**

Esistono tutta una serie di problematiche metodologiche per chi si avvicina allo studio epidemiologico della Sindrome delle gambe senza riposo. Innanzitutto la difficoltà di definizione della patologia, in secondo luogo la presenza di forme transitorie che rendono difficile il calcolo di un tasso di incidenza.

#### **3.2.1 Definizione della patologia:**

La diagnosi di SGSR è basata esclusivamente sulla storia clinica del paziente. Il Neurologo svedese Karl Axel Ekbom nel 1944, fu il primo ad occuparsi del disturbo in maniera scientifica e con l'intenzione di analizzare la malattia come precisa entità nosologica distinta dalle sindromi psichiatriche correlate all'isteria. spirito che partono dalla necessità di una definizione univoca della patologia. Esso definiva una sindrome a prevalente espressione parestesica (astenia crurum paraesthesica) e una sindrome a prevalente espressione parestesica (astenia crurum dolorosa); entrambi i quadri venivano accomunati dalla "...presenza di una sensazione di fastidio alle gambe (non nei piedi), difficile da esprimere da parte del paziente, che tendeva a cessare con il movimento degli stessi arti con conseguente difficoltà a stare fermi a letto e a mantenere il sonno" (Ekbom 1944). La descrizione clinica di Ekbom, pur definendo perfettamente la patologia, tendeva

a risultare alquanto aspecifica presentando notevoli problematiche di diagnosi differenziale. Nel 1995, 28 esperti di sonno provenienti da tutto il mondo hanno fondato un gruppo di studio internazionale sulla SGSR con il primario scopo di stabilire i criteri clinici minimi e di supporto necessari per formulare la diagnosi del disturbo. Venivano inoltre aggiunti dei criteri addizionali minimi che dovevano confermare l'ipotesi diagnostica

#### **CRITERI CLINICI MINIMI FONDAMENTALI**

1. Desiderio di muovere gli arti, in genere associato a parestesie/disestesie
2. Irrequietezza motoria
3. Esacerbazione degli aspetti sensorimotori con l'immobilità, sollievo con il movimento
4. Variabilità circadiana con peggioramento dei sintomi alla sera e all'inizio della notte

#### **CRITERI CLINICI ADDIZIONALI**

- Disturbi del sonno, soprattutto difficoltà ad iniziare il sonno
- Movimenti involontari (PLM) durante il sonno o durante la veglia rilassata
- Assenza di anomalie all'esame obiettivo neurologico
- Esordio a qualunque età: i soggetti più gravi sono di mezza età o più anziani; esordio o peggioramento frequenti durante la gravidanza
- Decorso tipico cronico e progressivo; remissioni occasionali
- Comune il peggioramento con la caffeina o i dopamino-antagonisti
- Anamnesi familiare suggestiva in accordo con la frequente ereditarietà dominante

Nel 2003 i criteri sono stati rivisti e aggiornati , le modifiche sono state soprattutto relative al secondo punto in quanto tendeva a sovrapporsi al primo e al terzo. Il termine "irrequietezza motoria" risultava infatti troppo poco chiaro e non contestualizzabile.

Si è inoltre provveduto a caratterizzare meglio i criteri dal punto di vista descrittivo per avvicinarli alle reali descrizioni cliniche dei pazienti, per facilitare il processo diagnostico .

### **CRITERI MINIMI FONDAMENTALI**

1. Desiderio di muovere le gambe, in genere associato o causato da una fastidiosa e spiacevole sensazione agli arti inferiori (a volte il desiderio di muovere le gambe non è accompagnato dalla sensazione spiacevole e a volte gli arti superiori o altre parti del corporee, oltre alle gambe, sono coinvolte)

2. Il desiderio di movimento o la sensazione spiacevole compare o peggiora durante il riposo o l'inattività, come ad esempio in posizione sdraiata o seduta

3. Il desiderio di movimento o la sensazione spiacevole scompaiono o si attenuano durante attività quali il camminare e lo stirarsi

4. Il desiderio di movimento o la sensazione spiacevole compaiono o peggiorano la sera o la notte (quando i sintomi sono particolarmente severi il peggioramento durante la notte può non essere così evidente, ma deve comunque essere presente nella storia clinica passata del paziente)

### **CRITERI CLINICI DI SUPPORTO**

- Anamnesi familiare: *La prevalenza della RLS nei familiari di primo grado del paziente è 3-5 volte maggiore rispetto ai soggetti non affetti*

- Risposta ai farmaci dopamino-agonisti: *Quasi tutti i pazienti affetti da RLS rispondono positivamente, per lo meno all'inizio, o all'L-Dopa o ad altri farmaci dopamino-agonisti, ad un dosaggio molto basso rispetto a quello utilizzato comunemente per il trattamento della Malattia di Parkinson. La risposta iniziale non sempre si conferma nel tempo*

### **CRITERI CLINICI ADDIZIONALI**

- Decorso clinico della malattia: *piuttosto variabile, ma alcuni tipici patterns possono essere utili durante la fase diagnostica. Quando l'età di esordio è inferiore ai 50 anni, la sintomatologia iniziale è solitamente più subdola; quando l'età di esordio è superiore ai 50 anni, in genere l'inizio dei sintomi è più rapido e l'entità degli stessi è più severa.*

- Disturbi del sonno: *i disturbi del sonno rappresentano uno dei principali e più comuni elementi del quadro sintomatologico del paziente affetto da RLS e vanno tenuti in forte considerazione durante la pianificazione del trattamento farmacologico. Tali disturbi sono spesso la causa che motiva la consultazione medica.*

- Esame obiettivo generale e neurologico: *di scarso ausilio diagnostico eccetto per le forme sintomatiche di RLS. La sideropenia, in particolare, deve essere esclusa, in quanto una riduzione dei depositi di ferro è un fattore di rischio per la RLS. Le neuropatie periferiche e le radiculopatie vanno anch'esse escluse, in quanto è possibile che si associno, malgrado tale associazione sia tuttora incerta, con la RLS e possono richiedere un trattamento specifico.*

Esistono anche una serie di criteri diagnostici di probabilità applicabili alle popolazioni pediatriche e a pazienti con deficit cognitivi, sempre stabiliti all'interno della revisione del 2003 (biblio).

### **3.2.2 Classificazione Clinica**

A differenza dell'epilessia, la SGSR si caratterizza per una discreta omogeneità delle manifestazioni cliniche, ciò che varia è la frequenza della sintomatologia e l'intensità del disturbo. Per gli studi epidemiologici non è pertanto necessaria una classificazione della patologia, ma piuttosto una suddivisione dei pazienti in base alla frequenza e l'intensità dei sintomi di malattia. Nel 2003 il medesimo gruppo di studio IRLSSG ha elaborato una scala di severità specifica per SGSR. Tale scala ha la struttura del questionario autosomministrato e consente di quantificare con punteggio compreso tra 0 e 40 la gravità della sindrome. La scala va ad analizzare diversi aspetti della malattia: la clinica (il disturbo sensitivo, la componente motoria), la frequenza di comparsa dei sintomi, l'impatto sul sonno, la sonnolenza diurna, l'influenza sul tono dell'umore e sulle attività quotidiane. Un punteggio complessivo compreso tra 31 e 40 identifica un quadro molto grave, un punteggio tra 21 e 30 si riferisce a un quadro grave, un punteggio tra 11 e 20 definisce un quadro moderato; al di sotto dei 10 punti la sintomatologia viene giudicata lieve.

*Scala di severità per la Sindrome delle Gambe Senza Riposo (IRLSSG2003)*

<b>1. Come valuta in generale il disagio alle gambe o alle braccia dovuto alla RLS?</b> 4) molto grave 3) grave 2) moderata 1) lieve 0) non presente
<b>2. Come valuta in generale la necessità di muoversi a causa della RLS?</b> 4) molto grave 3) grave 2) moderata 1) lieve 0) non presente
<b>3. Quanto il movimento attenua in generale il disagio causato dalla RLS?</b> 4) nessun sollievo 3) lieve sollievo 2) moderato sollievo 1) completamente o quasi 0) sintomi di RLS non presenti
<b>4. Quanto sono gravi i disturbi del sonno causati dalla RLS?</b> 4) molto gravi 3) gravi 2) moderati 1) lievi 0) non presenti
<b>5. Quanto è grave la sonnolenza diurna o la stanchezza causata dalla RLS?</b> 4) molto grave 3) grave 2) moderata 1) lieve 0) non presente
<b>6. Come valuta in generale la gravità della sua RLS?</b> 4) molto grave 3) grave 2) moderata 1) lieve 0) non presente
<b>7. Con che frequenza avverte i sintomi della RLS?</b> 4) molto spesso (6-7 giorni alla settimana) 3) spesso (4-5 giorni alla settimana) 2) saltuariamente (2-3 giorni alla settimana) 1) raramente (1 giorno alla settimana) 0) sintomi non presenti
<b>8. Quando avverte i sintomi della RLS, qual è la loro intensità media nella giornata?</b> 4) molto grave (8 ore su 24) 3) grave (3-8 ore su 24) 2) moderata (1-3 ore su 24) 1) lieve (meno di un'ora su 24) 0) non presente
<b>9. Con quale gravità i sintomi della RLS interferiscono con le attività quotidiane come quelle familiari, domestiche, sociali, scolastiche e di lavoro?</b> 4) molto gravemente 3) gravemente 2) moderatamente 1) lievemente 0) per niente
<b>10. con quale gravità i sintomi della RLS sono causa di disturbi dell'umore come irascibilità, depressione, tristezza, ansia, o irritabilità?</b> 4) molto gravemente 3) gravemente 2) moderatamente 1) lievemente 0) per niente
Punteggio complessivo; Molto grave = 31-40; Grave = 21-30; Moderata = 11-20; Lieve = 1-10; Non affetto = 0.

**3.2.3 Sistema di raccolta dei casi:**

Gli studi epidemiologici di prevalenza o di incidenza della SGSR possono avvalersi di una raccolta retrospettiva dei dati clinici dei pazienti o attraverso un'analisi prospettica

all'interno di una popolazione di soggetti di riferimento. Tale ultimo tipo di metodologia è utilizzato solo negli studi di sottogruppi di pazienti esposti per fattori di rischio per la malattia.

Il mezzo dell'indagine utilizzato dal neuroepidemiologo deve fare unicamente riferimento a criteri clinici diagnostici, sono pertanto utilizzati i seguenti strumenti: questionario autosomministrato, intervista telefonica, intervista medica faccia a faccia. L'elenco è stato fatto seguendo un ordine di attendibilità clinica crescente; il metodo dell'intervista medica individuale garantisce certamente la migliore precisione diagnostica, ma presenta un costo elevato e pertanto permette di analizzare delle casistiche ristrette, se non si opera in studi multicentrici. Il metodo del questionario autosomministrato permette di studiare più ampie casistiche (fino a decine di migliaia di soggetti), ma indubbiamente perde di sensibilità e specificità diagnostica, come dimostrato dall'estrema variabilità dei tassi di prevalenza registrati dagli studi che lo hanno adottato. L'intervista medica telefonica può rappresentare un compromesso tra i due strumenti di indagine, in quanto permette un'analisi di ampi campioni di popolazione garantendo una adeguata precisione diagnostica e consente l'impiego di un numero limitato di medici e di risorse.

### **3.3 DATI DA STUDI EPIDEMIOLOGICI**

Gli studi epidemiologici sulla SGSR sono quasi esclusivamente studi di prevalenza; pochi sono i tassi di incidenza e limitati a ridotti gruppi di pazienti esposti a determinati fattori di rischio per la malattia. I dati della letteratura confermano che la SGSR è certamente una patologia molto frequente nella popolazione generale, in particolare nella popolazione femminile.

#### **3.3.1 Studi di prevalenza**

Le prime indagini epidemiologiche sulla SGSR sono state condotte dallo stesso K.A. Ekbom già nel 1945, attraverso il sistema dell'intervista "face to face" (somministrata a 503

soggetti) stimò di una prevalenza di malattia pari al 5% della popolazione generale. Gli studi pubblicati successivamente fino al 1995, sono stati limitati e hanno presentato spesso dati discordanti tra di loro. Tra essi si ricordano i lavori di Strang (biblio) condotto in Austria nel 1967 (320 casi) con un tasso di prevalenza del 2,5%, lo studio di Montplaisir e Lavignet nel 1994 che riportò una prevalenza compresa tra il 10 e 15% attraverso l'utilizzo di un questionario autosomministrato raccolto da 2019 pazienti; . Dopo la definizione dei criteri clinici diagnostici da parte dell'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) , si è assistito a un fiorire di nuovi studi epidemiologici, anche in paesi in via di sviluppo, con dati di prevalenza indubbiamente più attendibili. Anche dopo il 1995, si è tuttavia rilevata una lieve discordanza di dati tra alcuni studi, poiché, se i criteri definiti dal IRLSSG riducevano al minimo la variabilità di interpretazione clinica dei sintomi di malattia, permaneva la libera scelta della metodologia da utilizzare. Le popolazioni studiate con lo strumento della intervista medica individuale, hanno presentato un tasso grezzo di prevalenza compreso tra lo 0,6% (Tan) e il 13% (Miranda); gli studi che hanno utilizzato il questionario autosomministrato hanno ottenuto prevalenze molto variabili comprese tra il 4% (Schmitt) e il 24% (Nicolas). Il metodo dell'intervista telefonica ha registrato la fluttuazione di prevalenza più ristretta, compresa tra il 5,5% (Ohahyon) e il 10% (Rotdach).

Regione	Autore	Sesso	Popol.	età	Metodo	Prevalenza
<b>NORD AMERICA</b>						
USA (militari in pensione)	Oboler 1991	M	–	> 50aa	Autosomm.	29%
Canada	Lavignet, 1994	F>M	2019	>18	Autosomm.	10-15%
USA (Kentucky)	Purvis 1997	F>M	1205	18-65	Interv. Tel.	10%
USA (Kentucky)	Phillips , 2000	M=F	1803	>18	l'interv. Tel.	10%
USA (Idaho)	Nicolas 2003	F>M	2099	18-93	Autosomm.	24%
USA (Baltimora)	Allen 2005	F>M	15391	>18	Intervista	7,2%
USA (Kentucky)	Phillips , 2006	F>M	1506	> 18	Intervista	9,7%
USA (Winsconsin)	Winkelman, 2006	F>M	2821	?	Intervista	9,9%-11,2%
<b>CENTRO E SUD AMERICA</b>						
Chile	Borreguero, 2001	M=F	100	18-85	Intervista	13%
Chile	Miranda 2001		100	–	Intervista	13%
Argentina	Persi, 2009	F>M	471		Autosomm	10,8%
<b>EUROPA</b>						
Svezia	Ekbohm KA, 1945	–	503	–	Intervista	5%
Austria	Strang 1967	–	320	>18	Intervista	2,5%
Germania	Rothdach 2000	F>M	369	>65	Intervista	9,8%
Svizzera (impiegati)	Schmidt 2000	–	1473	>18	Autosomm.	4%
Svezia	Ulfberg, 2001	F	200	18-64	Autosomm	11,4%
Svezia	Ulfberg,2001	M	4000	18-64	Autosomm	5,8%
Europa (UK, SPA, GER, ITA)	Olayon, 2002	F>M	18980	15-100	Interv.tel	5,5%
Turchia	Sevim 2003	F>M	3234	18-79	Intervista	2,5%-3,9%
Germania	Berger, 2004	F>M	4107	20-79	Intervista	10,6%
Europa (SPA, FRA, GER, USA)	Henning, 2004	F>M	23052		Autosomm.	11,1%
Olanda	Rijsman, 2004		1485	>50	Autosomm.	7,1%
Norvegia	Bjornvatn, 2005	–	2005	>18	Interv. Tel	9,4%-13,4%
Austria	Hogl, 2005	F>M	701	5-89	Intervista	6,6-14,2%
Francia	Tison,2005	F>M	10263	>18	Intervista	5,8%-10,8%
Islanda	Benediktsdottir 2010	F>M	939	>40	Autosomm	18,3%
Svezia	Benediktsdottir 2010	F>M	998	> 40	Autosomm	11,5%
Turchia	Erer, 2010	F>M	1124	>40	Intervista	9,71%
Turchia (Mar Nero)	Tasdemir, 2010	F>M	2111	> 18	Intervista	3,4%
<b>ASIA</b>						
Giappone	Kageyama, 2000		4612	>20		1,5%
Singapore	Tan,2001		1157	21-55	Intervista	0,1-0,6%
Giappone	Mizuno, 2005	F>M	3287	>65	Intervista	0,6%-1,46%
Korea	Cho, 2009	F>M	6509	18-64	Intervista	0,9%
Taiwan	Chen, 2010		4011	>15	Intervista tel.	1,57%
<b>AFRICA</b>						
Tanzania	Winkler 2010	–	7654	>14	Intervista	0,013% (1 caso)

Tra i lavori presenti in tabella si segnala il tentativo di “community based study” condotto in Tanzania; la presenza di evidenti problematiche metodologiche peraltro applicate a un contesto sociale e culturale difficile hanno portato a individuare un solo caso di SGSR rispondente ai criteri su un campione di 7654 soggetti.

### **3.3.2 Prevalenza per area geografica, razza e fattori socioeconomici**

I tassi di prevalenza più alta si riscontrano all’interno della popolazione caucasica, con un valore medio compreso tra 8 e 10%. Dalla tabella emerge una notevole diminuzione degli indici nelle popolazioni asiatiche, tali differenze non sono certamente di tipo metodologico , ma si ripetono in diversi studi condotti in Giappone, Corea, Taiwan e Singapore. Tali dati sono stati recentemente confermati da uno studio di Nomura del 2007 che prevedeva l’utilizzo di questionari autosomministrati (via postale) ha riportato una positività per SGSR in 52 dei 2822 questionari correttamente compilati (prevalenza 1,5%). Gli stessi studi condotti in Turchia, soprattutto in regioni con latitudini asiatiche, hanno presentato dei tassi di prevalenza significativamente inferiori rispetto ai dati occidentali europei con valori compresi tra 2,5% e 3,9%; solo un lavoro di Erer ha mostrato dei dati più alti, ma è stato condotto in pazienti con età superiori ai 40 anni.

I tassi provenienti da Nord e Sud America, tendono a collocarsi a valori di poco superiori al 10% (11,7% Nord America- 12,2% Sud America), lievemente incrementati rispetto alla media europea (8%).

Se si collocano spazialmente i dati epidemiologici per area geografica (vedi figura), sembra esservi una correlazione con la latitudine, con diminuzione della prevalenza progressivamente verso Est.



La distribuzione geografica della SGSR è verosimilmente espressione di gruppi etnici più o meno facilmente colpiti dalla malattia, in relazione a fattori di rischio ambientali, influenze climatiche e fattori genetici. Tra i fattori di rischio ambientali va citato un lavoro di Sevim che ipotizza come l'altitudine del luogo di residenza possa rappresentare un fattore di rischio mediato dall'ipossia, nella genesi della SGSR.

Uno studio condotto in Canada da Lavigne e Montplaisir, all'interno di una popolazione etnicamente eterogenea, ha riportato un maggior tasso di incidenza nella popolazione di lingua francese rispetto a quella in lingua inglese, quasi a dimostrare che i fattori genetico razziali avessero un maggior impatto rispetto a quelli ambientali. Lee e collaboratori hanno condotto uno studio su un campione di popolazione multietnica degli USA (Baltimora) costituita prevalentemente da individui di razza caucasica e afroamericana a Baltimora (USA). Sono pertanto state valutate le prevalenze di malattia dei due gruppi etnici, rendendo possibile un confronto all'interno di uno stesso studio, omogeneo per metodologia e criteri di raccolta dei casi. Il campione di pazienti, adulti, era costituito da 358 afro-americani, 633 caucasici e 33 appartenenti ad altre etnie. Lo strumento di

indagine era un questionario articolato in 7 punti che doveva essere compilato da parte dei soggetti. I tassi di prevalenza risultarono sovrapponibili all'interno dei due gruppi razziali (3,8% nei caucasici e 4,2 negli afro-americani), con sorpresa da parte degli autori, che avevano formulato il lavoro allo scopo di dimostrare perché la popolazione afro-americana si rivolge più raramente ad Ambulatori Specifici. Nella realtà di Lee, evidentemente, la popolazione afro-americana non riteneva necessario, nella maggior parte dei casi, rivolgersi a strutture sanitarie per un disturbo ritenuto disturbante, ma sopportabile, considerando anche le difficoltà razziali per ottenere una adeguata copertura sanitaria. Questo studio dimostra come esistano altre variabili epidemiologiche da considerare nella SGSR, ad esempio l'aspetto culturale della popolazione di riferimento appare importante in quanto può talora nascondere una buona percentuale di pazienti affetti. Per tale motivo nella SGSR è consigliabile uno studio "population-survey" e non "record-based".

### 3.3.3 distribuzione per sesso

In quasi tutti gli studi i tassi di prevalenza mostrano un valore significativamente maggiore nella donna rispetto l'uomo, con un rapporto compreso tra 1,3 e 2,1 volte. (vedi tabella)

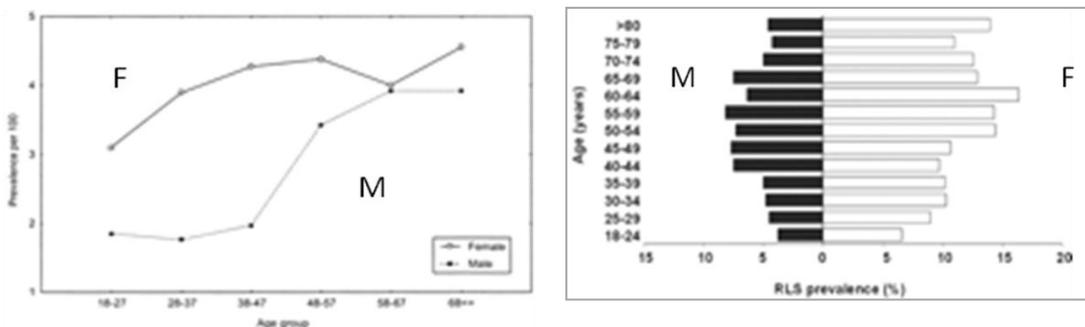
AUTORE	FEMM	MASCH	RATIO
Lavignet 1994	10%	15%	<b>0,66</b>
Purvis 1997	12%	7%	<b>1,71</b>
Rothdath 2000	13%	7%	<b>1,86</b>
Phillips 2000	10%	10%	<b>1</b>
Ufberg 2001	11%	6%	<b>1,83</b>
Barraguero, 2001	13%	13%	<b>1</b>
Tan, 2001	0,1%	0,6%	<b>0,16</b>
Sevim, 2003	3,9%	2,5%	<b>1,56</b>
Bjorvatn, 2005	13,4%	9,4%	<b>1,43</b>
Hogl, 2005	14,2%	6,6%	<b>2,15</b>
Tison, 2005	10,8%	5,8%	<b>1,86</b>
Mizuno, 2005	1,46%	0,6%	<b>2,43</b>
Phillips 2006	11%	8%	<b>1,38</b>

I motivi di questa differente distribuzione sono essenzialmente 3:

1. Le variazioni ormonali rappresentano fattori di rischio importanti in persone geneticamente suscettibili, si pensi alla correlazione tra dopamina e prolattina, inoltre la sindrome risulta particolarmente frequente in corso di gravidanza.
2. I livelli di ferro mediamente più bassi nel sesso femminile, soprattutto in fase di gravidanza e mestruo, possono avere un ruolo nella modulazione delle vie dopaminergiche coinvolte nella patogenesi del disturbo.
3. Non va infine dimenticato l'aspetto psicologico e culturale, generalmente le donne sono più propense a percepire i sintomi della malattia con maggiore intensità.

### 3.3.4 Distribuzione per età

La SGSR si riscontra sin dall'infanzia e tende a presentare un tasso di prevalenza che cresce in maniera lineare con l'età fino a raggiungere valori di frequenza pari a 15-20% dopo i 65 anni d'età. Si calcola che la prevalenza nella fascia d'età 20-29 sia 1/3 rispetto alla fascia 60-69, dopo i 65 anni d'età la prevalenza tende a calare, soprattutto nel sesso maschile. L'esordio precoce prevale nel sesso femminile, sebbene nelle forme familiari i sintomi di malattia possono esordire nell'infanzia.



### 3.4. FATTORI DI RISCHIO per SGSR

Sono stati individuati diversi fattori di rischio associati alla SGSR; tali correlazioni sono particolarmente evidenti che si preferisce parlare di “forme secondarie” di malattia, distinguendole dalla SGSR primaria che prevede una stretta associazione con fattori genetici.

Le forme secondarie più frequenti sono quelle legate a diabete mellito, insufficienza renale, gravidanza e anemia

<b><u>Forme secondarie di SGSR</u></b>	
<b><i>Disturbi del sonno</i></b>	<b><i>Patologie internisti che</i></b>
– Sindrome delle apnee ostruttive	– Deficit di ferro/ferritina
– Narcolessia	– Anemia
– PLMS	– Uremia
<b><i>Disturbi neurologici e psichiatrici</i></b>	– Vene varicose
– Malattia di Parkinson	– Diabete mellito
– Neuropatie periferiche/radiculopatie	– Malattie cardiovascolari/ipertensione
– Mielopatie (cervicale/dorsale)	– Gastrectomia
– Atassie spino-cerebellari (SCA 1-2-3)	– Artrite reumatoide
– Deficit dell’ attenzione-iperattività	– Sindrome di Sjögren
– Stroke	– Fibromialgia
– Sindrome di Gilles de la Tourette	Altro:
– Eemicrania	– Ipotiroidismo
– Sclerosi multipla	– Malattia polmonare ostruttiva cronica,
<b><i>Sostanze chimiche esogene</i></b>	– Deficit di folati
– Litio	– Teleangectasia
– Neurolettici	– Leucemia
– Serotonina	– Amiloidosi
– Antidepressivi triciclici	– Crioglobulinemia
– Anestesia spinale con iniezione di lidocaina	

Relazioni meno evidenti sono state riportate con l’ipertiroidismo, il fumo di sigaretta, lo scarso livello di scolarizzazione e l’indice di massa corporea. Un singolo studio ha

individuato l'altitudine del luogo di residenza delle popolazioni come possibile fattore di rischio, ipotizzando un ruolo patogenetico dell'ipossia (cfr distribuzione geografica).

- **Iposideremia:** La carenza di ferro sierico e di ferritina sono alla base dei meccanismi eziopatogenetici della SGSR. Questo è stato anche il primo movente storicamente preso in considerazione per le implicazioni terapeutiche che prevedeva, tanto che il figlio di Ekblom(1960) valutò che all'interno della sua popolazione SGSR, il 25% degli affetti presentava iposideremia. Ancora Ekblom, utilizzando il ragionamento opposto, studiò 50 soggetti iposideremici trovò la SGSR nel 24% di essi (12 casi). Pur essendo quest'ultimo uno studio del 1960, non esistono a tutt'oggi dei lavori epidemiologici su ampie casistiche, utilizzando i criteri IRLSSG, per valutare il rischio della sindrome in pazienti iposideremici.

- **Insufficienza renale:** risulta la forma secondaria più studiata, non è ancora del tutto chiaro il ruolo dell'uremia e della stessa dialisi che viene richiesta in tali pazienti. Sono stati numerosi gli studi pubblicati relativamente al calcolo di prevalenza nelle popolazioni di pazienti con insufficienza renale.

<i><b>Autore</b></i>	<i><b>Anno</b></i>	<i><b>Popolazione</b></i>	<i><b>Prevalenza RLS</b></i>
Burmann-Urbaneck	1995	69	32%
Collado-Seidel	1998	136	23%
Hui DS et al.	2000	201	62%
Miranda M et al.	2001	166	26%
Bhowmik D et al.	2003	121	6.6%
Filho GS et al.	2003	176	14.8%
Unruh ML et al.	2004	894	15%
Gigli et al.	2004	601	21,5%
Mucsi I et al.	2005	333	14%
Merlino G et al.	2006	883	18.4%

I risultati degli studi citati risultano discordanti tra loro, verosimilmente per problematiche metodologiche e per l'esiguità dei campioni utilizzati.

Negli ultimi anni sembra rilevarsi una modesta riduzione dei tassi di prevalenza nei pazienti con uremia, verosimilmente in relazione al miglioramento delle tecniche dialitiche .

- **ADHD:** La sigla indica “attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”, ossia un disturbo tipico dell’età infantile caratterizzato da un pattern persistente di inattenzione e/o iperattività/impulsività. I ricercatori e i clinici hanno un’elevata prevalenza di sintomi di inattenzione e/o iperattività-impulsività nei figli dei soggetti con SGSR, o mediante descrizioni retrospettive nei soggetti stessi (Picchietti 1996)

AUTORE	casi	PREVALENZA SGSR IN ADHD
Chervin (1997)	27	15%
Picchietti (1998)	69	11,5%
Harmish (2001)	19	10,5%
Chervin (2002)	98	24%
Konofal (2003)	43	44%

- **Malattia di Parkinson:** la disfunzione dopaminergica alla base della Malattia di Parkinson e della SGSR è stato motivo di interesse per lo studio della frequenza del disturbo del sonno nei pazienti affetti dalla sindrome extrapiramidale in forma primitiva. Diversi lavori hanno dimostrato una prevalenza maggiore della SGSR nel Parkinson rispetto alla popolazione generale, relativamente pochi studi non hanno rilevato significative differenze.

AUTORE	Disegno di studio	conclusioni
K.Ekbom (1960)	Coorte di SGR	Prev. = pop. generale
Lang (1987)	Coorte di MP	Prev. = pop. generale
Fazzini (1989)	Coorte di SGSR	Prev > vs pop. generale
Banno (2000)	Caso/controllo SGSR	Prev > vs pop. generale
Tan (2002)	Coorte di MP	Prev > vs pop. generale
Ondo (2002)	Coorte di MP	Prev > vs pop. Generale ↓ ferritina sierica
Krishan (2002)	Caso/controllo	Prev > vs pop. Generale

Uno dei lavori più significativi è quello di Ondo condotto su una popolazione di 303 affetti, il tasso di prevalenza era pari al 20,8%; il dato più interessante era che dei 63 pazienti con SGSR, il 29% di essi aveva sviluppato la sindrome prima dell'esordio clinico della malattia di Parkinson. Lo stesso autore segnalò livelli di ferritina sierica più bassi nei pazienti affetti rispetto ai non affetti.

Va segnalato che i pazienti affetti da malattia di Parkinson tendono a presentare un sonno disturbato con numerosi risvegli indipendentemente dalla presenza o meno di una SGSR, questo in relazione a disturbi del movimento notturni, problematiche urinarie, effetti iatrogeni. Non è pertanto facile estrapolare una forma di SGSR da pazienti con disturbi del sonno da genesi multifattoriale.

- **Atassia spino cerebellare (SCA):** Sembra esservi una correlazione tra SCA a trasmissione autosomica dominante e SGSR; le forme maggiormente coinvolte in tal senso sono le SCA1, SCA2 e SCA3 in quanto sembrano prevedere un processo patogenetico a carico dei nuclei della base e pertanto si associano più facilmente a una disfunzione delle vie dopaminergiche. La prevalenza di SGSR nei pazienti SCA 1 e 2 è prossima al 30%, nelle forme SCA3 si arriva al 45%. Nei pazienti con atassia spino cerebellare l'insorgenza del disturbo sembra correlarsi al numero di ripetizioni di triplette CAG.

- **Neuropatie periferiche:** Premesso che in tali pazienti è alquanto complessa la diagnosi della sindrome per la compresenza di sintomatologia sensitiva propria delle neuropatie; numerose sono le evidenze di correlazione tra SGSR e neuropatia periferiche. Esistono inoltre numerosi case reports che segnalano l'associazione.

AUTORE	Neuropatia
Callaghan (1996)	Neuropatia uremica
Matchey (1971)	Neuropatia diabetica
Salvi (1990)	Polineuropatia amiloidotica fam.
Gemignani (1996)	Polineuropatia con crioglobulinemia e linfoma NH
Pia (1996)	Sindrome del tunnel tarsale
Bell (2005)	Neuropatia da atorvastatina

Gli studi clinici su popolazioni di pazienti hanno riportato una maggiore frequenza di SGSR in: polineuropatie sensitive con preferibile coinvolgimento delle piccole fibre (biblio 234-235), neuropatie a eziologia autoimmune e neuropatie delle grosse fibre con interessamento assonale.

Per quanto concerne le neuropatie assonali, la neuropatia diabetica tende a mostrare negli ultimi studi una prevalenza pari al 33,3% con percentuali maggiori in pazienti con disestesie termiche distali (burning feet).

AUTORE	Neuropatia	Prevalenza
Rutkove (1996)	Polineuropatie acquisite	5,2%
Gemignani (1997)	Crioglob mista + polineuropatia	19%
Gemignani (1999)	CMT 1-2	0% CMT1 37% CMT2
Gemignani (2006)	Neuropatia periferica	30%
Rotta (2000)	CIDP	1%
Lopes (2005)	Neuropatia diabetica	27%
	Neuropatia Diabetica	33,3%

#### - La gravidanza:

la gravidanza è stata considerata da numerosi studi un fattore di rischio per la sindrome delle gambe senza riposo.

Verrà dedicato uno spazio particolare alla gravidanza in questa sezione in quanto rappresenta il fattore di rischio preso in considerazione come argomento dello studio epidemiologico che verrà trattato nel successivo capitolo.

In diverse casistiche di donne in gravidanza sono state riportate alte prevalenze di malattia rispetto alla popolazione femminile generale in età fertile. La gestazione sembra

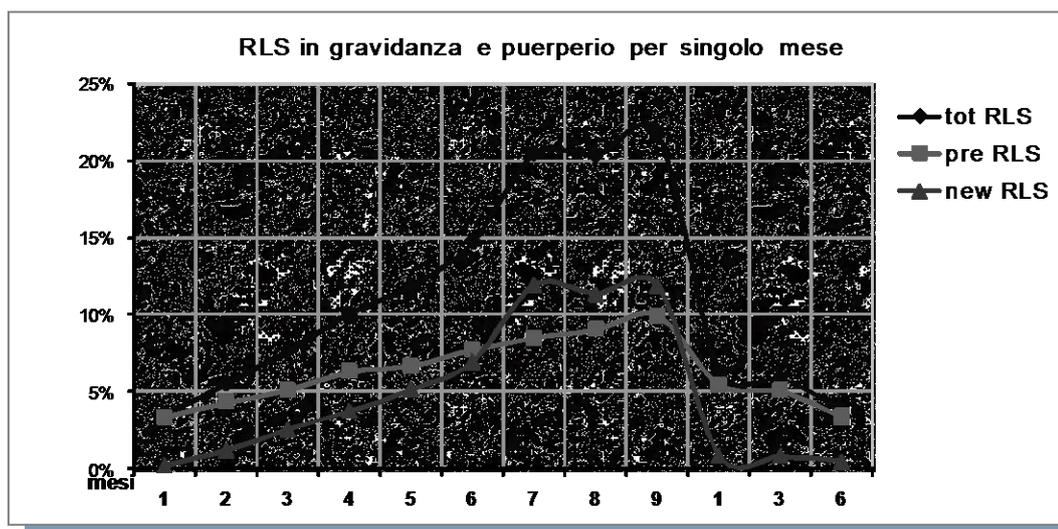
favorire la comparsa, in realtà, di una forma transitoria della malattia o il peggioramento della sintomatologia in donne già precedentemente affette dal disturbo.

La prima descrizione dell'associazione tra gravidanza e SGSR risale al 1940, con Mussio-Fournier e Rawak, con segnalazione di una donna con che riferiva accentuazione di una sintomatologia caratterizzata da "prurito orticarioide alle gambe" in corso di gestazione. Occorre attendere ancora una volta un Ekbom (il padre Karl-Axel) nel 1945 per uno studio di popolazione condotto su donne gravide, ben 486, in cui venne riportato un tasso di prevalenza dell'11,3% (biblio). Nel 1953, una tesi di laurea di Jolivet con indagine condotta su 100 donne incinte, riportò una prevalenza del 27%. Il figlio di Ekbom, Karl, 15 anni dopo il padre, rinnovò uno studio di casistica su 202 gestanti con conferma dei risultati ottenuti dallo stesso Karl Axel (12,4%). In tempi più moderni la percentuale ha ripreso a salire al 19% con lo studio di Goodman del 1988, condotto su un'ampia casistica di 500 donne. Gli stessi risultati sono stati ottenuti recentemente (2003) da uno studio proveniente da un'area a bassa prevalenza come il Giappone; tale lavoro ha coinvolto un campione di donne gestanti 15 volte più numeroso delle precedenti casistiche (circa 17000 soggetti), utilizzando un questionario autosomministrato via posta. Il limite di tale studio è la metodologia utilizzata, e il non corretto utilizzo dei criteri clinici per la diagnosi di IRLSSG, con conseguente tendenza alla sovrastima del disturbo. Il primo studio su ampia scala condotto attraverso intervista medica e con l'adozione dei criteri diagnostici standard è stato quello italiano condotto dal gruppo di ricerca della Clinica Neurologica di Ferrara (Manconi, Cesnik, Granieri) con riscontro di un tasso di prevalenza del 26%. Il medesimo tasso (26%) è stato confermato da un lavoro di Tunc del 2007 condotto su una popolazione su 146 gravide. Nell'ultimo biennio vanno segnalati tre nuovi lavori provenienti da aree geograficamente molto diverse: Pakistan, Brasile e Francia. Lo studio europeo di Neau mostra tassi di prevalenza simili alla casistica di Manconi e Tunc (24%); l'indagine condotta in Brasile utilizzando i criteri IRLSSG mostra

una prevalenza pari alla metà (13,7%), talora sovrapponibile ai dati della popolazione generale del territorio. I dati provenienti dal Pakistan sono più elevati (30%) , anche in considerazione dei tassi di prevalenza asiatica.

<b>Autore</b>	<b>References</b>	<b>N° casi</b>	<b>Prevalenza</b>
<b>Ekbom KA</b>	Act.Med.Sca '45	486	<b>11.3%</b>
<b>Joulivet</b>	Thesis '53	100	<b>27.0%</b>
<b>Ekbom K</b>	Neurology '60	202	<b>12.4%</b>
<b>Goodman JDS</b>	BMJ '88	500	<b>19%</b>
<b>Suzyki K et al</b>	Sleep 2003	16528	<b>20%</b>
<b>Manconi, Cesnik</b>	Neurology 2004	606*	<b>26,6%</b>
<b>Tunk, Karadag</b>	Mov disord 2007	146*	<b>26%</b>
<b>Sikandar R</b>	Sleep Med 2009	271*	<b>30%</b>
<b>Alves DA</b>	Sleep Med 2010	524*	<b>13,5%</b>
<b>Neau JP</b>	Eur Neurol 2010	1022*	<b>24%</b>
<b>* diagnosi effettuata secondo criteri IRLSSG 1996-2003</b>			

In generale, tornando al concetto di fattore di rischio, è ipotizzabile che una donna in gravidanza corre un rischio circa 2-3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, per sviluppare una forma di SGSR transitoria. Pochi studi, tra cui quello di Manconi del 2004 e Neau del 2010 hanno evidenziato il fatto che l'incidenza gravidica della sindrome aumenta esponenzialmente nel corso del terzo trimestre di gravidanza per poi crollare drammaticamente nell'immediato periodo post-partum ritornando a livelli di frequenza confrontabili con la popolazione generale.



### 3.5 FATTORI CORRELATI A PRESENZA DI SGSR

Esistono studi che si occupano delle conseguenze del disturbo del sonno sui pazienti affetti, partendo dal presupposto che la SGSR va considerata comunque una condizione medico-psichiatrica. Dall'analisi dei pazienti sono emerse alcune correlazioni interessanti. Phillips nel 2006 ha rilevato una significativa frequenza di disturbi psichiatrici quali ansia e depressione ( $p < 0,05$ ), ma anche la presenza di reflusso gastroesofageo (spesso correlato all'ansia). Veniva inoltre riportata una significativa quota di disoccupati e di fumatori rispetto alla popolazione generale ( $p > 0,05$  3  $p < 0,5$ ); riguardo allo stile di vita si segnalava una significativa ( $p > 0,05$ ) presenza di ritardi, errori e dimenticanze sul lavoro (di qui la disoccupazione), nella vita domestica e nei rapporti sociali extralavorativi.

Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, diversi studi epidemiologici hanno rilevato una associazione tra la sindrome e aumentato rischio di ipertensione arteriosa e di aterosclerosi coronarica (245-247); il movente eziopatogenetico sembra essere in relazione alle modificazioni della frequenza cardiaca e dei valori pressori in concomitanza con i movimenti periodici degli arti in sonno e per l'assenza del dipping notturno della pressione arteriosa nei pazienti con sonno particolarmente frammentato.

## **CAPITOLO 4**

### **LA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO TRANSITORIA SECONDARIA A GRAVIDANZA COME FATTORE DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI UNA FORMA CRONICA IDIOPATICA DELLA MALATTIA: STUDIO PROSPETTICO DI UNA COORTE DI DONNE.**

#### **4.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Numerosi studi hanno dimostrato che la gravidanza rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di una forma transitoria di SGSR (biblio Manconi). Il meccanismo attraverso il quale la gestazione favorisca lo sviluppo della sindrome, non è ancora del tutto chiarito; le modificazioni gravidiche dei valori di ferro sierico e liquorale, nonché le variazioni dell'assetto ormonale, appaiono al momento i moventi eziopatogenetici più accreditati (biblio 3 ). Va inoltre segnalata la presenza di un back-ground genetico come fattore di rischio indipendente, testimoniato dalla frequente familiarità per SGSR nelle pazienti che sviluppano la sindrome in gravidanza (biblio 4,5).

Diversi studi di follow-up a breve termine hanno mostrato come nella maggior dei casi, la SGSR gravidica tenda a risolversi nel periodo del puerperio; per tale motivo gli autori tendono a definire questa forma secondaria della sindrome come "transitoria" e con prognosi benigna.

La questione sembrerebbe tuttavia più complicata del previsto, ma al momento non esistono dati di follow-up a lungo termine che permettano di seguire una popolazione di donne che abbiano manifestato per la prima volta una SGSR in gravidanza.

L'obiettivo dello studio presentato è quello di verificare, attraverso uno studio di follow-up a lungo termine, se la presenza della sindrome in corso di gravidanza possa

rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo futuro di una forma cronica e idiopatica di sindrome delle gambe senza riposo.

## **4.2 MATERIALI E METODI:**

### **4.2.1 Disegno dello studio:**

Il lavoro presentato è uno studio prospettico di follow-up a lungo termine sviluppato da un precedente studio di sorveglianza epidemiologica condotto su una popolazione consecutiva di 606 donne gravide afferenti al servizio di Ginecologia e Ostetricia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara tra il mese di Febbraio 2000 al mese di Giugno 2002.

### **4.2.2 Dati dello studio "nativo"**

La casistica di partenza comprendeva una popolazione di 606 donne gravide (età media  $31,8 \pm 4.7$  aa), sottoposte a intervista "face to face" a due giorni di distanza dal parto. Le donne vennero classificate in 3 sottogruppi: 1) il gruppo di controllo (Healthy Group- HG), che includeva 445 soggetti che non avevano mai manifestato SGSR sia in gravidanza, sia nell'arco della loro vita; 2) il gruppo di SGSR pre-esistenti (p-SGR), che comprendeva 60 donne che avevano presentato la sintomatologia durante la gravidanza di riferimento, ma che avevano già manifestato anche in passato i segni della sindrome; 3) il gruppo delle nuove-SGR (nSGR) che includeva 101 donne che avevano manifestato la SGSR per la prima volta nel corso della gravidanza di riferimento.

A distanza di 3 e 6 mesi dal parto venne effettuato un follow-up a breve termine attraverso una intervista telefonica strutturata, da cui emerse che solamente 6 delle 101 puerpere appartenenti al gruppo nSGR risultava ancora affetto dalla sindrome.

- Selezione dei casi e dei controlli

Lo studio di follow-up che viene presentato è stato progettato come un'indagine condotta sulla coorte di pazienti classificate nel precedente studio come nSGR e su una selezione di

donne facenti parte del gruppo di controllo (HG), randomizzate e “matched” al gruppo nSGSR per età. In altre parole, per ogni donna appartenente alla categoria nSGSR, venivano indagate due donne di HG di età simile ( $\pm 1$ aa).

#### **4.2.3 Strumenti**

Dopo un intervallo medio di Follow-up di  $77,3 \pm 5,5$  mesi, un esperto di Medicina del sonno, già precedentemente coinvolto nella intervista diagnostica al termine della gravidanza di riferimento, effettuava una analoga intervista telefonica, utilizzando i contatti forniti direttamente dalle stesse pazienti in occasione del primo incontro.

L'intervista telefonica era strutturata secondo lo schema del precedente questionario somministrato per il follow-up del puerperio effettuato a distanza di 3 e 6 mesi dal parto.

Nel dettaglio le telefonate avevano una durata media di 15 minuti, il questionario somministrato indagava la presenza di una eventuale SGSR al momento del contatto (secondo la verifica dei criteri internazionali IRLSSG 2003) ; valutando, in caso di risposta affermativa:

- l'anno d'esordio della SGSR
- la frequenza settimanale della sintomatologia

L'intervista mirava successivamente a verificare la presenza di una SGSR pregressa avvenuta all'interno dei 6 anni di follow up con relativo anno di inizio e eventuale durata in mesi.

- la sede anatomica della sintomatologia
- la presenza di mioclono in fase di addormentamento

Venivano inoltre richieste informazioni relative alle gravidanze avute nel periodo di controllo, ponendo particolare attenzione alla eventuale manifestazione di SGSR gravidiche transitorie.

L'ultima parte dell'intervista veniva dedicata alla qualità del sonno della paziente, richiedendo:

- un indicativo diario del sonno, con orario di coricamento a letto e di levata mattutina, tempo di addormentamento e tempo stimato di sonno totale
- la presenza di insonnia e di sonnolenza diurna
- la presenza di eventuali disturbi del sonno: russamento, crampi notturni, bruxismo.

**SCHEMA PAZIENTE – RLS Follow-up 6 anni**

DATA: / /

NOME: _____	ETA': _____
INDIRIZZO: _____	Tel: _____

Mese-Anno Gravidanza (1° intervista): ----- Durata F. Up:-----

A) RLS al momento attuale: SI  NO

Frequenza settimanale della sintomatologia:-----

Sede:-----

Lato:-----

Mioclono di addormentamento: SI  NO

B) RLS progressa:

Data esordio:-----  da gravidanza di controllo

Data fine: -----

C) Peso:-----Kg

D) Gravidanza in atto: SI  NO

E) N° gravidanze dopo il controllo

F) N° feti per ogni gravidanza: -----

G) Peso dei neonati (x grav): -----

H) Sett parto (x grav): -----

I) Tipo parto (x grav): E D C E D C E D C E D C E D C

L) travaglio (x grav): ---min ---min ---min ---min ---min

M) Durata allattamento: -----

N) RLS x gravidanza:

O) Gravita vs controllo U M P U M P U M P U M P U M P

P) Co-patologie:

- Diabete - Artrite R - Vene varicose - Dialisi - Altro

Q) assume estrogeni? -----

R) menopausa ? ----- età

S) Farmaci?:-----

---

T) Disturbi del sonno attuali:

- Crampi?  mai  qualche volta  sempre

- Mangia la notte?  mai  qualche volta  sempre

- Digrignamento?  mai  qualche volta  sempre

- Russamento?  mai  qualche volta  sempre

U) Diario Sonno: si corica ore :----- Tempo addormentamento:-----min

Si sveglia def:----- Tot sonno: ----- Min Nap:-----

V) Insonnia:----- Sonnolenza:-----/----- (post prandiale)

#### **4.2.4 Criteri di inclusione e di esclusione**

Sono state incluse nello studio tutte le pazienti appartenenti al gruppo nSGSR e quelle randomizzate all'interno del gruppo di controllo.

Sono state considerate affette da SGSR incidente tutte le donne che rispondevano al momento della telefonata ai minimi criteri diagnostici fondamentali approvati dall'IRLSSG del 2003.

La frequenza minima della sintomatologia, per essere giudicata significativa doveva essere superiore a 3 volte nell'ultimo mese o 4 volte in nei due mesi precedenti l'intervista telefonica.

Sono stati esclusi dallo studio:

- le pazienti che non avevano lasciato un recapito telefonico in occasione della prima intervista avvenuta tra il 2000 e il 2002
- le pazienti che non avevano risposto al telefono
- le pazienti che non avevano dato il consenso a sottoporsi all'intervista telefonica

Non venivano considerate come SGSR incidenti tutte le pazienti affette da insufficienza renale, artrite reumatoide, da patologie neurologiche e coloro che assumevano trattamenti farmacologici in grado di aumentare il rischio di SGSR (corticosteroidi, antidepressivi, antipsicotici).

- analisi statistica:

L'analisi dei dati è stata effettuata attraverso il calcolo del Rischio Relativo (RR) e dell'Odds Ratio (OR), associato al calcolo di Intervalli di Confidenza al 95%.

- Protocollo standard, Registrazione e Consenso dei pazienti:

Il lavoro presentato, strutturato come un follow-up a lungo termine di un precedente studio di sorveglianza epidemiologica è stato sottoposto e approvato dal locale comitato etico. Prima dell'iniziale intervista "face to face" condotta nell'indagine iniziale, le pazienti

avevano firmato un consenso informato in cui veniva richiesto un recapito telefonico al fine di potere consentire un follow up durante il puerperio e a 6 anni di distanza.

#### **4.3 RISULTATI**

Sono state contattate telefonicamente un totale di 207 donne, tutte hanno dato l'assenso alla partecipazione allo studio.

##### **4.3.1 Prevalenza di SGSR e Odds Ratio**

Tra loro, 74 (età media  $38,15 \pm 5$  aa) appartenevano al gruppo delle pazienti che avevano manifestato la malattia per la prima volta durante la precedente gravidanza ( gruppo nSGSR) , mentre 133 (età media  $37,85 \pm 4$  aa) rientravano nell'originario gruppo di controllo (HG).

Nessuna donna al momento dell'intervista era in gravidanza.

Un totale di 28 soggetti presentava i criteri diagnostici minimi per SGSR nel periodo dei due mesi precedenti la telefonata di follow-up, con un tasso di prevalenza calcolato pari a 13,5% con intervallo di confidenza al 95% compreso tra 9.2 e 19.

Delle 28 SGSR prevalenti:

- 10 appartenevano al gruppo di controllo (HG) con un tasso di prevalenza parziale all'interno del gruppo pari a 7,5% (95% CI: 3,9-13)
- 18 appartenevano al gruppo nSGSR, presentando una prevalenza della sindrome pari a 24,3% (95% CI: 15,6-35)

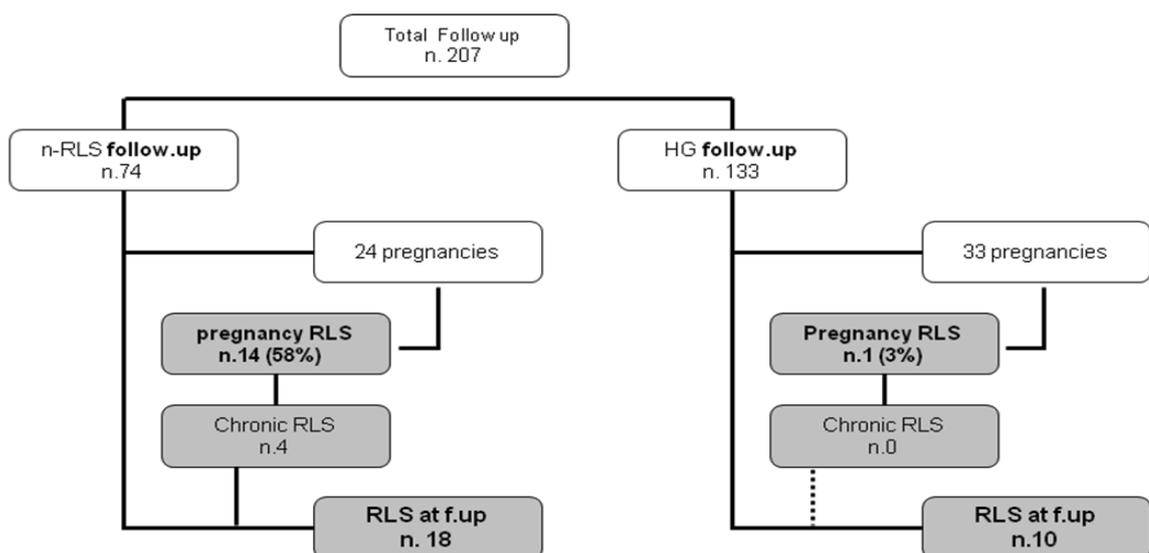
Le donne che avevano per la prima volta manifestato una SGSR transitoria nel corso della gravidanza indagata nel precedente studio, presentavano una probabilità quattro volte maggiore di presentare una SGSR cronica al momento del follow up rispetto a coloro che non avevano mai presentato la sintomatologia fino al 2002, con un Odds Ratio calcolata pari a 3,9 (95% CI: 1,7-9,4).

Durante il periodo di follow up 33 donne appartenenti al gruppo di controllo e 24 del gruppo nSGSR avevano presentato una nuova gravidanza. Solamente un soggetto appartenente al gruppo di controllo manifestò i sintomi di una SGSR nella nuova gravidanza (3% del totale); mentre erano 14 donne su 24 del gruppo nSGSR avevano presentato nuovamente la sindrome nel corso delle successive gestazioni, pari al 58,3% del totale. Il calcolo dell'Odds Ratio per lo sviluppo di una SGSR transitoria nel corso di successive gravidanze risultava pertanto pari a 44,8 (95% CI: 6,2-98.1)

L'unica donna appartenente del gruppo di controllo che aveva manifestato una SGSR in una successiva gravidanza non aveva più presentato la sintomatologia dopo il parto, la stessa forma transitoria di SGSR veniva riportata da 10 delle 14 pazienti del gruppo nSGSR.

Le rimanenti 4 pazienti nSGSR avevano in seguito sviluppato una forma cronica della sindrome senza risoluzione del quadro al termine della gravidanza.

Tutte le forme transitorie di SGSR tranne una si erano manifestate durante nuove gravidanze nel corso del follow-up; la rimanente si era sviluppata in concomitanza con un quadro di significativa anemia.



SGSR	Gruppo nSGSR		Gruppo HG		Tot.	
Prevalenza %	Casi	Inc.	Casi	Inc.	Casi	Incid.
<b>Prevalenza totale</b>	18	24,3%	10	7,5%	28	<b>13,5%</b>
<b>Prevalenza SGSR grav.</b>	14	58,3%	1	3%	15	<b>26,3%</b>

#### **4.3.2 Incidenza e rischio relativo**

Nel periodo di follow up il tasso di incidenza della sindrome , considerando sia le forme transitorie che quelle croniche, è stato calcolato pari a 28,1 casi x 1000 (95%CI: 19,8-37.8) nel totale della popolazione considerata.

L'incidenza all'interno del gruppo nSGSR saliva a 56 casi x 1000 (95% CI: 37.4-80.7), mentre scendeva a 12.6 casi x 1000 (95% CI: 6.6-22) all'interno del gruppo di controllo. Da tali dati emergeva che il rischio relativo di sviluppare una SGSR dopo aver manifestato la sindrome in una precedente gravidanza era pari a 4.4 (95% CI: 2.2-9.9) nel corso dei 6 anni successivi all'esordio della sindrome transitoria.

Considerando solo le forme croniche della malattia, il tasso di incidenza era pari a 34,4 x 1000 (95% C.I. : 20.4-54.7) nel gruppo nSGSR e a 11,5 x 1000 nel gruppo di controllo (95% CI: 5.8-20,5) con un rischio relativo pari a 3 (95% CI: 1,3-6.8). Relativamente alle forme della sindrome insorte al di fuori della gravidanza, l'incidenza era pari a 11,5 x1000 nel gruppo nSGSR (95% CI: 5,8-20.5) e 25,8 x 1000 nel gruppo di controllo (95% CI: 5.8-20.5).

Incidenza x 1000	Gruppo nSGSR		Gruppo HG		Tot.	
	Casi	Inc.	Casi	Inc.	Casi	Incid.
<b>Incidenza totale</b>	27	56,6	11	12,6	38	<b>28,1</b>
<b>Incidenza. SGSR cron.</b>	16	34,4	10	11,6	36	<b>27,0</b>
<b>Incidenza SGSR extra grav.</b>	5	11,5	22	25,8	27	<b>20,2</b>

#### **4.4 DISCUSSIONE**

Il lavoro presentato è il primo studio prospettico a livello internazionale con l'obiettivo di verificare se la forma transitoria di SGSR correlata a gravidanza possa rappresentare un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di una futura forma cronica della malattia.

Nel corso di un periodo di follow up di circa 6 anni, l'incidenza di SGSR nel gruppo delle pazienti che aveva già manifestato la sindrome associata a gravidanza nel 2000-2002 è risultata 4 volte superiore a quella delle donne che non avevano presentato la SGSR durante la gravidanza iniziale. Il tasso di incidenza era inoltre 3 volte più alto se si consideravano solo le forme di SGSR cronicizzata. Circa il 60% delle donne che avevano riportato la sindrome nel corso della "vecchia" gravidanza hanno ripresentato la medesima sintomatologia nel corso di gravidanze successive. Tali dati dimostrano pertanto che le forme transitorie di SGSR correlate alla gestazione rappresentano un chiaro fattore di rischio per lo sviluppo di una forma cronica della malattia o di analoghe forme transitorie nel corso di future gravidanze.

Lo studio che abbiamo condotto ha permesso di calcolare il tasso di incidenza di SGSR all'interno di una popolazione di donne fertili sane. Il gruppo HG, definito dalle donne che non avevano riportato la sindrome nel corso della prima gravidanza del 2000-2002,

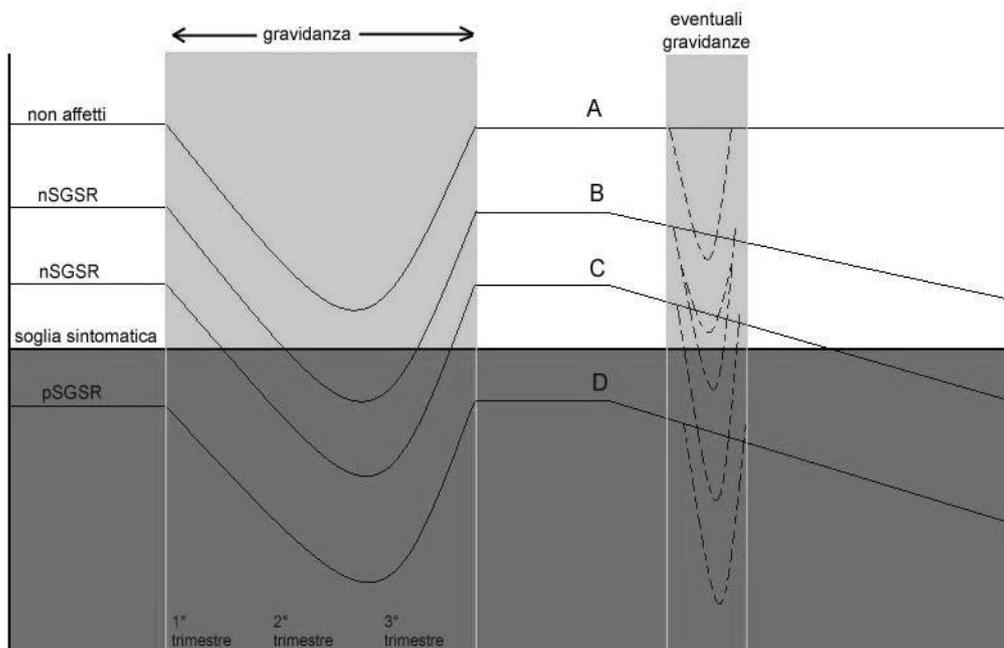
rappresenta un campione delle donne italiane sane di età media compresa tra 34,3 anni e 41,3 anni (età media 37.85). Il tasso del 12,6 x1000 rappresenta l'incidenza annuale della malattia all'interno di questo campione rappresentativo di donne.

Il valore di prevalenza di SGSR rilevato nel nostro gruppo di controllo(7%), rientra nei limiti superiori dei tassi europei Il motivo del contenuto aumento dell'indice di prevalenza è in relazione a 3 fattori, ormai riconosciuti come fattori di rischio indipendente per SGSR: 1. Il sesso femminile, 2. L'età fertile 3. L'età media al di sopra dei 35 anni. Considerando l'età come un fattore di rischio significativo, è stato scelto un periodo di osservazione limitato a circa 6 anni, proprio per evitare un aumento dei tassi di prevalenza all'interno della popolazione e dei sottogruppi di riferimento.

Occorre sottolineare che non tutte le donne appartenenti al gruppo nSGSR presentavano lo stesso rischio di sviluppare la malattia nel successivo periodo: alcune di loro manifestavano una forma cronica della sindrome, altre presentavano la SGSR solo in corso di successive gravidanze, altre ancora non manifestavano più la sindrome.

Il precedente studio pubblicato dal nostro gruppo di lavoro nel 2004 (biblio), aveva ipotizzato che la gravidanza fosse in grado di per se stessa di abbassare il rischio di malattia in tutte le donne, ma può indurre la manifestazione clinica della SGSR solo nei soggetti predisposti. L'alta familiarità per SGSR rilevata all'interno del gruppo che aveva già manifestato la sindrome nella iniziale gravidanza rispetto ai controlli, va a supportare la teoria precedentemente ipotizzata, indicando nel background genetico un possibile fattore chiave.

Questo studio di follow up va sostanzialmente a rafforzare questa teoria, andando a sottolineare l'importanza del concetto di "soglia individuale " geneticamente determinata.



Considerando che non tutte le donne in gravidanza presentano la SGSR e che lo stesso accade per tutte le altre forme di SGSR secondaria (anemia, uremia, etc), è possibile che l'esistenza di un background genetico possa giocare un ruolo decisivo nella predisposizione alla sindrome, non solamente nelle forme idiopatiche, ma anche nelle forme secondarie sintomatiche. Sotto questo punto di vista, la gravidanza rappresenterebbe un fattore di rischio che necessita di un determinato assetto genetico per sviluppare il fenotipo della SGSR. I recenti progressi nel campo della genetica hanno confermato, all'interno di cluster di SGSR familiare, la presenza di una particolare variante allelica su determinati loci genici (loci MEIS1, BTBD9, MAP2K5) che rappresenta un chiaro fattore di rischio per malattia (Biblio 10-11). Esiste pertanto la possibilità in un prossimo futuro di potere replicare tali studi su una vasta popolazione di donne per individuare a priori la "soglia genetica" della Malattia e valutare a priori il rischio di sviluppare la sindrome in corso di gravidanza.

#### **4.5 CONCLUSIONI**

Questo studio inoltre va a modificare radicalmente il concetto prognostico delle forme di SGSR gravidica. Quasi tutti i lavori hanno descritto come la sindrome tenda a scomparire poco dopo il parto, ipotizzando una buona prognosi nell'immediato periodo post-partum; la possibilità di un lungo follow-up ha permesso di verificare che nel lungo periodo tale prognosi non è del tutto favorevole. Le donne che presentano SGSR durante la gravidanza devono essere informate del fatto che quasi certamente i sintomi della malattia potranno scomparire durante la fase del puerperio ma che potrà ripresentarsi negli anni successivi.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Davenport CB, The Ecology of epilepsy. *USA 1923*
2. Davenport CB, Racial and geographic distribution of epilepsy, *Arch. Neur. Psych., 1923*
3. ILAE commission on epidemiology and prognosis, Guidelines for epidemiologic studies on Epilepsy. Commission of epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia 1993, 34 (4), 592-596.*
4. Sander JWAS, Shorvon SD, Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *Journ. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1987; 50: 829-39*
5. Sander JWAS, Shorvon SD, Epidemiology of epilepsy. *Journ. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1996; 61: 433-443*
6. Placentia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JWAS et al. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador: incidence and prevalence and regional variation. *Brain, 1992;115:771-82*
7. Zielinski JJ, Epidemiology and medico-social problems of epilepsy in Warsaw (Poland). Final Report of research program. *Warsaw Psyconeurological Insitute, 1974.*
8. Lessel S, Torres JM, Kurkland LT, Seizure disorders in a Guamanian village. *Arch. Neurol 1962, 7; 37-44.*
9. Mendizabal JE, Salguero LF, Prevalence of epilepsy in a rural community of Guatemala. *Epilepsia, 1996; 37: 373-76.*