

M.G. Marciani · F. Pisani

Le epilessie in corso di demenza: raccolta di informazioni per un approccio ottimale al problema

Riassunto Crisi epilettiche, sia focali che generalizzate, si verificano frequentemente in corso di malattia di Alzheimer (MA) ed altri tipi di demenze. I meccanismi che stanno alla base di tale associazione sono a tutt'oggi scarsamente chiariti; dati della letteratura indicano che sia alterazioni istopatologiche a livello soprattutto della corteccia dell'ippocampo, sia fattori genetici quali alcune mutazioni identificate a livello soprattutto della presenilina 1, possono contribuire alla genesi di tale associazione. Aspetti clinici ancora non ben delineati e strategie tera-

peutiche non codificate rendono ulteriormente il nesso tra epilessia e demenza un fertile terreno di ricerca. Pertanto, la possibilità di disporre di un registro, in cui possano essere raccolte tutte le osservazioni a livello nazionale, faciliterebbe notevolmente la diffusione di informazioni e consentirebbe di approfondire i complessi rapporti esistenti tra le due patologie.

Parole chiave Epilessia · Demenza · Sclerosi ippocampale · Presenilina 1 · Farmaciantiepilettici · Farmaci anticonvulsivi

M.G. Marciani
Dipartimento di Neuroscienze
Università degli Studi Tor Vergata di Roma, Roma, Italia

F. Pisani (✉)
Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche
e Anestesiologiche
I Clinica Neurologica, Policlinico Universitario
Via Consolare Valeria, I-98125 Messina, Italia
e-mail: pisanif@unime.it

Introduzione

È noto che il quadro clinico della malattia di Alzheimer può includere mioclonie, crisi epilettiche, sia focali che generalizzate, nonché stati di male epilettico, e che tale malattia, soprattutto nelle fasi avanzate, costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di crisi non provocate [1]. Uno studio relativamente recente, effettuato su una popolazione di 145 pazienti di età superiore ai 55 anni, che avevano manifestato un prima crisi non provocata, ha evidenziato che il rischio di sviluppare crisi epilettiche in pazienti con MA ed altre forme di demenza è almeno 6 volte più elevato rispetto a quello del gruppo di controllo (290 soggetti simili per sesso, età e durata di osservazione clinica) [2]. I dati relativi ai possibili meccanismi patogenetici che stanno alla base di questo nesso tra le due patologie sono scarsamente conosciuti; parimenti, vari aspetti sia di ordine clinico e sia relativi alla condotta terapeutica risultano essere scarsamente definiti [3]. In questo articolo verranno presi in considerazione e brevemente analizzati alcuni tra i più rilevanti di tali aspetti, al fine di stressare l'utilità di un registro nazionale per la raccolta di dati relativi a pazienti affetti da vari tipi di demenza e che vanno incontro a crisi epilettiche.

Aspetti clinici

La diagnosi di crisi epilettiche in soggetti di età avanzata, soprattutto se affetti da demenza, può rivelarsi difficile. Ciò è dovuto al fatto che esse si presentano spesso come stati confusionali di varia entità e durata tali da essere confusi con le oscillazioni dello stato di coscienza usualmente osservate nei pazienti affetti da demenza. Recentemente, infatti, sono stati descritti tre casi erroneamente diagnosticati come affetti da MA e che, viceversa, presentavano crisi epilettiche temporali [4]; una terapia antiepilettica prontamente attuata ha comportato un netto miglioramento dei disturbi cognitivi presentati da tali pazienti. Il problema è ancora più complesso se si considera che l'insorgenza di crisi epilettiche può indicare precocemente la presenza di una MA. In due pazienti, per esempio, entrambi con atrofia cerebrale diffusa ma più marcata a livello della corteccia temporale sinistra, sede del focus epilettogeno, è stato osservato che ad iniziali manifestazioni critiche di tipo afasico è conseguito uno stato di male epilettico parziale complesso [5]; per entrambi i pazienti è stata successivamente formulata la diagnosi di MA. Gli aspetti principali che emergono dalla caratterizzazioni di questi due casi sono: (i) la MA può essere una causa di crisi epilettiche resistenti alla terapia e tendenti ad evolvere verso uno stato di male; (ii) crisi epilettiche tardive possono costituire uno dei segni principali ed iniziali di MA [5].

I dati relativi all'effetto delle crisi epilettiche sulla progressione della MA sono molto scarsi. Alcuni autori hanno osservato che uno sviluppo precoce di attività critica ed il ricorrere successivo delle crisi stesse possono velocizzare il declino cognitivo e, principalmente, i disturbi fascici nei pazienti affetti da MA ed altri tipi di demenza [6].

Aspetti etiopatogenetici

Negli ultimi anni grande attenzione è stata focalizzata sulla sclerosi ippocampale associata a crisi epilettiche particolarmente severe ed ingravescenti, da un lato, ed alla velocità di progressione della MA, dall'altro [7, 8]. È stato ormai ampiamente documentato che una causa importante di progressione di alcune forme di epilessia risiede nel danno eccitotossico indotto dalla ricorrenza dell'attività critica che si realizza a livello di strutture particolarmente vulnerabili, quali l'ippocampo. In tale contesto, si realizzerrebbero dei circuiti viziosi: una sclerosi ippocampale, presente nella MA ed in altre forme di demenza, sosterebbe la ricorrenza di crisi epilettiche e queste, a loro volta, indurrebbero ulteriori danni alle strutture ippocampali, causa del peggioramento progressivo delle crisi [5, 6, 8]. Per sintetizzare, il danno che si realizza a livello delle strutture ippocampali, sia per cause acquisite o geneti-

che, potrebbe essere considerato il denominatore comune che sta alla base della progressione sia della demenza e sia delle crisi epilettiche ad essa associate. Verosimilmente, questa catena di eventi è semplicistica rispetto all'ampiezza del problema sia perché spesso nei pazienti affetti da demenza si verificano delle mioclonie diffuse e/o delle crisi generalizzate tonico-cloniche, che riconoscono tutta una serie di *steps* neurofisiopatogenetici differente da quella delle crisi focali, e sia per la possibile influenza di fattori genetici, qui di seguito brevemente discussa.

Aspetti genetici

Il progredire degli studi genetici ha messo in evidenza come alcune forme familiari di MA siano dovute a mutazioni genetiche specifiche. In particolare, per esempio, mutazioni del gene *presenilina 1 (PS1)* sono responsabili di una percentuale compresa tra il 20–50% di MA familiare ad esordio precoce [9]. Recentemente, è stata identificata una mutazione della PS1, che interessa la serina e la prolina (Ser169Pro), la quale è associata ad un esordio molto precoce di MA, ad un declino cognitivo rapidamente progressivo ed a crisi epilettiche generalizzate di tipo mioclonico ad insorgenza tardiva [9]. Caratteristiche simili (esordio di MA a circa 50 anni di età, rapida progressione della malattia ed associazione tardiva di crisi miocloniche e tonico-cliniche) sono state più di recente descritte in una famiglia giapponese che presentava un'altra mutazione della PS1, relativa alla sequenza leucina-valina (L250V) [10]. La letteratura sull'associazione MA-epilessia dovuta a mutazioni genetiche è molto ampia e, sicuramente, è destinata ad intensificarsi notevolmente nel prossimo futuro.

Finalità ed utilità del registro-raccolta dati

Sulla base di quanto esposto brevemente in precedenza, è facile intuire che la disponibilità di un registro su cui inserire tutte le osservazioni fatte a livello nazionale sui pazienti che presentino crisi epilettiche in corso di demenza rappresenti uno strumento prezioso ed irrinunciabile per approfondire le nostre conoscenze su tale associazione. Le linee fondamentali di ricerca potrebbero essere così sintetizzate: (a) caratterizzazione clinica dell'attività critica in base al tipo di demenza (crisi focali/generalizzate, esordio, resistenza alla terapia, effetto sulla progressione della demenza, ecc.); (b) caratterizzazione clinica del tipo di demenza (MA, altri tipi di demenza, effetto di tale patologia sul decorso delle crisi e sulla loro risposta alla terapia, etc.); (c) studio genetico di famiglie in cui viene riscontrata l'associazione epilessia-demenza; (d) documentazione della progressione delle due patologie attraverso tecniche di *neuroimaging*, SPECT

(tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni), EEG (elettroencefalogramma), etc., evidenziando, possibilmente, l'effetto di farmaci potenzialmente neuroprotettivi; (e) ottimizzazione delle terapie specifiche (scelta di farmaci antiepilettici a minore impatto negativo sui processi cognitivi, studio di possibili effetti di farmaci anticolinesterasici sull'andamento delle crisi epilettiche, interazioni tra le due classi farmacologiche, etc.).

Considerazioni conclusive

Dalla breve disamina di cui sopra possono essere tratte le seguenti considerazioni: (a) le crisi epilettiche frequentemente rientrano nel quadro clinico della MA e di altri tipi di demenza; (b) dati della letteratura suggeriscono che in alcune sottopopolazioni di pazienti in cui l'associazione epilessia-demenza è presente il denominatore patogenetico comune è rappresentato dalla progressiva sclerosi delle strutture ippocampali; (c) mutazioni geniche specifiche sono state dimostrate in famiglie i cui membri presentavano tutti un'associazione tra le due patologie; (d) i dati della letteratura sono scarsi relativamente alle linee-guida terapeutiche (scelta dei farmaci, dosi da utilizzare, interazioni tra composti appartenenti alle due differenti classi, influenze farmacologiche sull'evoluzione delle due patologie). La disponibilità di un registro nazionale per la raccolta dei dati rappresenta uno strumento importante per approfondire le nostre conoscenze sui nessi tra epilessia e demenza e per migliorare l'assistenza dei pazienti affetti dalle due patologie.

Bibliografia

1. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K et al (1990) Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol* 47:847-850
2. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF et al (1996) Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology* 46:727-730
3. Mendez M, Lim G (2003) Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging* 20:791-803
4. Hogg P, Smith SJ, Scahill RI et al (2002) Epilepsy presenting as AD: neuroimaging, electroclinical features, and response to treatment. *Neurology* 58:298-301
5. Armon C, Peterson GW, Liwnicz BH (2000) Alzheimer's disease underlies some cases of complex partial status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 17:511-518
6. Volicer L, Smith S, Volicer BJ (1995) Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type. *Dementia* 6:258-263
7. Pitkanen A, Laakso M, Kalviainen R (1996) Severity of hippocampal atrophy correlates with the prolongation of MRI T2 relaxation time in temporal lobe epilepsy but not in Alzheimer's disease. *Neurology* 46:1724-1730
8. Josephs KA, Wai DF, Parisi JE (2003) Hippocampal sclerosis in a case of Alzheimer's disease-like dementia with late onset intractable epilepsy. *Eur J Neurol* 10:333-334
9. Ezquerra M, Carnero C, Blesa R (1999) A presenilin 1 mutation (Ser169Pro) associated with early-onset AD and myoclonic seizures. *Neurology* 52:566-570
10. Furuya H, Yasuda M, Terasawa KJ (2003) A novel mutation (L250V) in the presenilin 1 gene in a Japanese familial Alzheimer's disease with myoclonus and generalized convulsion. *J Neurol Sci* 209:75-77