

**EPIDEMIOLOGIA DELLA CRISI EPILETTICA CHE RESTA ISOLATA****Ettore Beghi****Laboratorio di Malattie Neurologiche, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri",  
Milano; e Centro per l'Epilessia e Clinica Neurologica, AO San Gerardo, Monza.****RIASSUNTO**

Un computo delle crisi epilettiche isolate è reso difficile dalla difficoltà di riconoscimento dei pazienti, dalla necessità di una prolungata osservazione e dagli effetti del trattamento. Le crisi sintomatiche acute possono permanere fenomeni isolati. La loro incidenza ammonta a 29-39 casi per 100.000/anno con picchi nelle fasce di età estreme e prevalenza nei maschi. Le cause principali sono nell'ordine l'ictus cerebrale ed i traumi, le infezioni, la sospensione di alcool o di farmaci, e i danni metabolici. L'incidenza delle crisi non provocate isolate è simile, con picchi nelle età estreme e predominanza nel sesso maschile. Predominano le crisi generalizzate tonico-cloniche, seguite dalle crisi parziali. Una crisi non provocata permane isolata nel 63-64% a un anno e nel 55-57% a due anni. I principali predittori di ricorrenza sono nell'ordine, una causa documentata, un EEG anormale, la tipologia (parziale) della crisi, e una storia familiare di epilessia. Il trattamento riduce il rischio di ricorrenza a breve termine ma non ne influenza la prognosi a lungo termine. La mortalità dopo una crisi epilettica isolata (incluso lo stato di male) è 2-3 volte superiore a quella della popolazione generale. Una giovane età, una maggior durata della crisi, uno stato di male convulsivo ed una documentata eziologia sono predittori prognostici negativi.

**Parole Chiave:**

Epidemiologia, incidenza, prognosi, mortalità, crisi epilettica isolata, prima crisi epilettica

**Dr Ettore Beghi**

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri",

Via La Masa, 19 20156 - Milano

tel: 02 39014542

fax: 02 39001916

E-mail: [beghi@marionegri.it](mailto:beghi@marionegri.it)

All'età di 80 anni, ogni individuo avrà presentato un rischio cumulativo di crisi epilettiche di circa il 10%.[1] L'incidenza cumulativa dell'epilessia (definita dal ricorrere di crisi non provocate) è del 3% a 74 anni e del 4,4% ad 85 anni, con una predominanza nel sesso maschile (3,4 vs 2,8% a 74 anni).[2] Ne deriva che una proporzione consistente di crisi epilettiche resterà isolata. L'esatto computo delle crisi isolate non può però essere calcolato, per diverse ragioni:

- 1). L'accertamento delle crisi sintomatiche acute (vedi sotto) non è sempre possibile perché le crisi possono non essere documentate nelle diagnosi di dimissione ospedaliera e in tutti i documenti da consultare nel contesto di uno studio epidemiologico;
- 2). La verifica che una crisi epilettica sia un evento isolato richiede una prolungata osservazione nel tempo; ciò implica che fenomeni apparentemente isolati possano ricorrere anche dopo parecchi anni; studi con follow-up non prolungato possono pertanto condurre a sovrastima dell'incidenza delle crisi epilettiche isolate;
- 3). La presenza di una prima crisi epilettica può indurre il medico ad iniziare un trattamento antiepilettico, il che renderà impossibile distinguere i pazienti che avrebbero presentato una ricorrenza da coloro nei quali la crisi sarebbe rimasta un fenomeno isolato;
- 4). L'occorrenza di una singola crisi può non essere un motivo sufficiente per il ricorso all'osservazione medica, soprattutto in presenza di eventi di scarsa rilevanza clinica.

Da quanto sopra indicato emerge che la frequenza delle crisi isolate nella popolazione generale può essere largamente sottostimata e che molti dei dati epidemiologici a disposizione ci possono dare un'informazione solo indiretta dell'entità del fenomeno, delle sue cause, e del suo decorso.

**Definizioni**

La crisi epilettica è un fenomeno parossistico transitorio che esprime una disfunzione corticale focale o generalizzata attribuita nella metà dei casi ad una lesione cerebrale o ad un danno tossico o metabolico.[2] La corrispondenza temporale tra evento scatenante e crisi è alla base della distinzione tra crisi sintomatiche acute (o provocate) e crisi spontanee. Le prime (incluso lo stato di male epilettico) sono crisi occorrenti in stretta associazione temporale con l'evento scatenante, ne sono la diretta conseguenza e, pur essendo un fattore di ris-

chio per la comparsa di un'epilessia, possono permanere fenomeni isolati se l'affezione di base è correttamente trattata.[3] Le crisi spontanee (o non provocate) sono invece eventi che tendono ad occorrere in assenza di fattori precipitanti, possono manifestarsi alla presenza di una patologia epilettogena non evolutiva, e presentano una probabilità di ricorrenza del 40%.[4]

Negli studi epidemiologici le crisi epilettiche spontanee sono classificate come isolate o ricorrenti.[3] Le crisi isolate comprendono le crisi singole (indipendentemente dalla loro durata) e le crisi ricorrenti nell'arco di 24 ore.

#### **Incidenza e cause delle crisi sintomatiche acute**

Dato che le crisi sintomatiche acute hanno una elevata probabilità di permanere fenomeni isolati (vedi sopra) o di concentrarsi nell'arco di 24 ore, la loro incidenza può essere ragionevolmente approssimata all'incidenza delle crisi sintomatiche acute isolate. Il tasso varia da 29 a 39 casi per 100.000 all'anno.[5,6] Le crisi sintomatiche acute rappresentano circa il 40% di tutte le crisi in apiressia. Gli uomini sono a maggior rischio delle donne, sulla base di una diversa distribuzione dei fattori precipitanti nei due sessi. Le crisi sintomatiche acute predominano nelle fasce di età più estreme (al di sotto dell'anno di età e, in minore misura, nell'anziano). Nella comunità di Rochester, Minnesota (USA), i traumi cranici (16%), le malattie cerebrovascolari (16%), le infezioni cerebrali (15%), la brusca sospensione di alcool o di farmaci (14%), ed i danni metabolici (9%) ne rappresentano le cause più frequenti.[5] La distribuzione delle cause varia con l'età. Le malattie metaboliche ed infettive predominano nell'età evolutiva e le malattie cerebrovascolari nell'anziano.

Molti farmaci ed agenti tossici sono stati implicati nella genesi di crisi epilettiche. Vi sono compresi alcuni farmaci antidepressivi ed antipsicotici, analgesici ed anestetici, mezzi di contrasto iodati, antibiotici, antivirali, immunosoppressori, broncodilatatori, alcool, cocaina, anfetamine e fenciclidina. Crisi epilettiche possono anche occorrere dopo la sospensione di meprobamato, barbiturici e benzodiazepine.[7-9] Da una revisione sistematica della letteratura, è emerso che i farmaci aventi un potenziale epilettogeno elevato sono la meperidina, il sevoflurano, la clozapina, le fenotiazine e la ciclosporina; farmaci a potenziale epilettogeno intermedio sono invece il propofol, la maprotilina, gli antidepressivi triciclici ed il clorambucil.[10]

#### **Incidenza delle crisi non provocate isolate**

Nella comunità di Rochester, Minnesota (USA),[2] nella quale la popolazione locale era stata sorvegliata per un periodo di 50 anni, il tasso di incidenza di una prima crisi non provocata era di 61 per 100.000 all'anno, cioè 33 volte superiore al tasso di incidenza dell'epilessia (definita dalla presenza di almeno due crisi non provocate) nella stessa comunità.

In uno studio più recente condotto in Islanda,[11] l'incidenza delle crisi non provocate isolate, osservate in 207 casi (41% del totale), era di 23,5 per 100.000 all'anno. Crisi generalizzate tonico-cloniche erano presenti in 143 casi (69%), crisi parziali in 60 (29%) e crisi generalizzate non convulsive in 3 (1%). I tassi di incidenza più elevati sono stati osservati nei soggetti sotto l'anno (50,6 per 100.000/anno) e in età compresa tra 75 e 84 anni (61,3). Un tentativo di classificazione sindromica delle crisi è stato possibile in 207 casi, con la seguente dis-

tribuzione: epilessia indeterminata (10,8 per 100.000/anno), epilessie parziali sintomatiche (5,2), epilessie parziali criptogenetiche (3,9), epilessie generalizzate idiopatiche (1,5), ed epilessie parziali idiopatiche (1,4). L'incidenza delle crisi non provocate isolate è risultata simile a quella dell'epilessia fino all'età di 64 anni per poi diminuire.

In uno studio effettuato a Londra, nel Regno Unito, l'incidenza delle crisi non provocate isolate è risultata essere di 11 per 100.000/anno.[12]

#### **Probabilità di una crisi epilettica non provocata di permanere isolata**

La probabilità che ha una crisi epilettica non provocata di permanere isolata varia dal 29 al 77% a seconda delle casistiche[13] e dal 32 all'86% con l'impiego di metodi attuariali (curve di sopravvivenza). Le percentuali a due e cinque anni sono rispettivamente del 31-79% e del 29-66%. Studi di popolazione[14,15] presentano tassi più omogenei a un anno (63-64%) e a due anni (55-57%). In una revisione sistematica della letteratura, Berg e Shinnar[4] hanno riportato una probabilità media del 49% (IC 95% 47-51%). Dopo una crisi epilettica non provocata, la probabilità di ricorrenza decresce col tempo. Circa il 50% delle ricorrenze si manifestano nei primi sei mesi e il 76-96% entro i due anni.[4]

#### **Fattori di rischio di ricorrenza di una prima crisi non provocata**

I due principali predittori di ricorrenza di una prima crisi non provocata sono una manifesta eziologia e la presenza di un EEG anormale (lento o epilettiforme).[4] In presenza di una crisi idiopatica o criptogenetica, la probabilità di ricorrenza a due anni è del 32% (IC 95% 28-35%). Se la crisi è invece secondaria ad una patologia a carico del SNC (crisi sintomatica remota), il rischio di ricorrenza sale al 57% (IC 95% 51-63%). Se l'EEG è normale, il rischio di ricorrenza è del 27% (IC 95% 21-33%). In presenza di EEG patologico, la percentuale sale al 58% (IC 95% 49-66%). Il riscontro di anomalie epilettiformi comporta un maggior rischio di ricorrenza rispetto ad un tracciato con sole onde lente. In un paziente con una crisi senza documentata eziologia ed EEG normale, la probabilità che l'evento permanga isolato a due anni si aggira intorno al 76% (IC 95% 71-81%). La probabilità si riduce al 52% (IC 95% 38-66%) in presenza di una causa documentata della crisi ed al 52% (IC 95% 45-60%) in presenza di un EEG anormale. Una ulteriore riduzione (fino al 35%; IC 95% 24-45%) si osserva quando l'eziologia della crisi è nota ed anche l'EEG è anormale.

Le crisi che si manifestano in veglia hanno la più elevata probabilità di permanere isolate, sia nei bambini che negli adulti.[16-18] Le crisi generalizzate tendono a permanere isolate più frequentemente delle crisi parziali, anche dopo controllo dell'eziologia e dell'EEG.[14,19]

L'assenza di una storia familiare di epilessia riduce la probabilità di ricorrenza di una prima crisi.[20] La mancanza di crisi sintomatiche acute nella storia passata del paziente rende meno facile la ricorrenza di una crisi mentre mancano dati consistenti sul ruolo dell'età, del sesso e della durata della crisi (stato di male).[4]

#### **Trattamento farmacologico e probabilità di una crisi di permanere isolata**

Numerosi studi randomizzati hanno dimostrato che la terapia farmacologica è in grado di ridurre la probabilità di ricorrenza a breve termine di una prima crisi epilettica.[21-25] Tuttavia, una valutazione protratta degli effetti dei farmaci antiepilettici ha dimostrato che il trattamento della prima crisi non esercita alcun effetto sulla probabilità di ricorrenza a lungo termine della crisi. Nello studio dell'Italian First Seizure Trial Group (FIRST), la probabilità di una prima crisi tonico-clonica generalizzata di permanere isolata ammontava nei pazienti trattati all'83% a un anno e al 75% a due anni.[26] I valori corrispondenti nei pazienti non trattati erano del 59 e 49%. Tali differenze sono tuttavia scomparse prolungando l'osservazione nei due gruppi terapeutici. Risultati analoghi sono stati osservati nel più recente Multicenter Study on Early Epilepsy and Single Seizures (MESS),[ 25] nel quale, dopo due anni, il 68% dei pazienti randomizzati a trattamento immediato della prima crisi non aveva presentato una ricorrenza contro il 61% dei pazienti randomizzati a trattamento differito. I risultati di questi studi confermano i dati riportati da precedenti studi osservazionali che dimostravano una sostanziale sovrapposizione della prognosi dell'epilessia in pazienti trattati e non trattati alla prima crisi.

#### Mortalità delle crisi isolate

In uno studio retrospettivo condotto nella comunità di Rochester, furono identificati 159 pazienti in età pediatrica ed adulta con una crisi epilettica non provocata isolata,[27] di questi, 26 morirono (rapporto standardizzato di mortalità o standardized mortality ratio [SMR] 2,3; IC 95% 1,5-3,3). Il decesso era occorso entro due anni in 13 casi. In uno studio retrospettivo eseguito in Islanda[ 28] non fu invece osservato un incremento della mortalità tra i pazienti con crisi isolate. Un'indagine retrospettiva americana ha dimostrato che la mortalità a 30 giorni in pazienti con un primo episodio di stato di male epilettico era del 19%.[29] In questa popolazione, l'89% delle morti erano occorse dopo crisi sintomatiche acute non febbrili. Lo SMR era 2,8 (IC 95% 2,1-3,5), risultando particolarmente elevato negli stati di male sintomatici acuti. Se lo stato di male era idiopatico o criptogenetico, la mortalità era sovrapponibile a quella della popolazione generale. Un'età più giovane, una maggior durata dello stato di male, la presenza di crisi tonico-cloniche generalizzate e la presenza di una documentata eziologia erano predittori prognostici negativi.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA (1996) Descriptive epidemiology of epilepsy; contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 71:576-586.
- 2) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993) The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 34:453-468.
- 3) Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy (1993) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 34:592-596.
- 4) Berg AT, Shinnar S (1991) The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 41:965-972.
- 5) Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, et al (1995) Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 36:327-333.
- 6) Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, et al (1990) Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 31:391-396.
- 7) Garcia PA, Alldredge BK (1994) Drug-induced seizures. *Neurol Clin* 12:85-99.
- 8) Franson KL, Hay DP, Neppe V, et al (1995) Drug-induced seizures in the elderly. Causative agents and optimal management. *Drugs Aging* 7:38-48.
- 9) Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O (1998) Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 39:5-17.
- 10) Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E (2006) Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 6:575-589.
- 11) Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al (2005) Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 4:627-634.
- 12) MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD (2000) The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 123:665-676.
- 13) Beghi E (2003) Prognosis of first seizure. In: Jallon P (ed) *Prognosis of Epilepsies*. John Libbey Eurotext, Montrouge, pp 21-28.
- 14) Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT (1986) Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 27:43-50.
- 15) Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD, for the NGPSE (1990) National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 336:1271-1274.
- 16) Hopkins A, Garman A, Clarke C (1988) The first seizure in adult life. Value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1:721-726.
- 17) van Donselaar CA, Geerts AT, Schimsheimer RJ (1991) Idiopathic first seizure in adult life: who should be treated? *BMJ* 302:620-623.
- 18) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al (1996) The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 98:216-225.
- 19) Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM., et al (1985)

- Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 35:1657-1660.
- 20) Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE (1990) Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 40:1163-1170.
- 21) Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, et al (1996) Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 53:1149-1152.
- 22) Musicco M, Beghi E, Solari A, et al (1997) Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 49:991-998.
- 23) Das CP, Sawhney IM, Lal V, Prabhakar S (2000) Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India* 48:357-360.
- 24) Camfield P, Camfield C, Smith S, et al (2002) Long-term outcome is unchanged by antiepileptic drug treatment after the first seizure: a 15-year follow-up from a randomized trial in childhood. *Epilepsia* 43:662-663.
- 25) Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al (2005) Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 365:2007-2013.
- 26) First Seizure Trial Group (1993) Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 43:478-483.
- 27) Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR (1980) Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 21:399-412.
- 28) Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G (1998) Long-term survival of people with unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia* 39:89-92.
- 29) Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA (1997) Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 38:1344-1349.