



Progetto EpiCare Risultati conseguiti nel 2014

Responsabile del progetto:

Dott. Flavio Villani – U.O. Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta” – Milano

I risultati conseguiti nel corso del 2014 sono riassunti in tre ambiti principali:

A) Chirurgia dell'epilessia

- Attività diagnostica pre-chirurgica per i pazienti con epilessie farmaco-resistenti candidabili alla terapia chirurgica elettiva
- Trattamento chirurgico dell'epilessia presso la Fondazione Istituto Neurologico C. Besta
- Ambulatorio multidisciplinare epilettologico-neurochirurgico

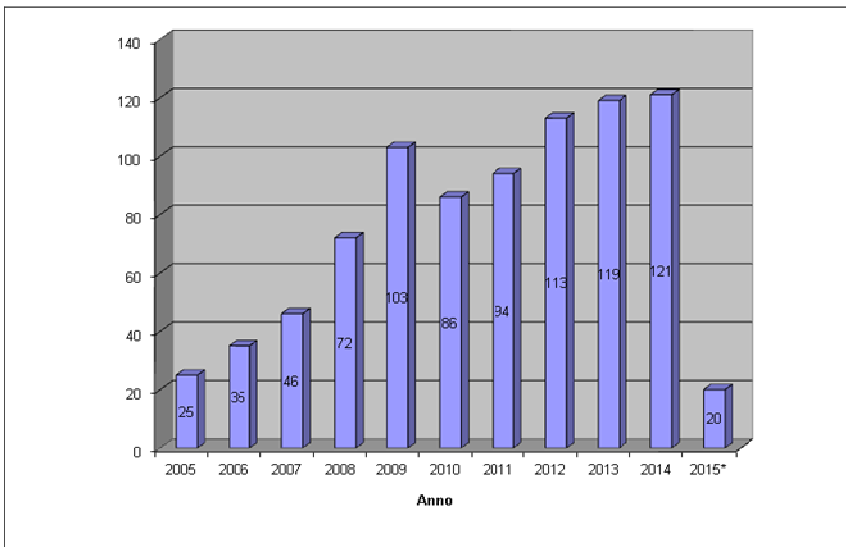
B) Progetto “Il paziente al centro”: Qualità della vita, comunicazione e formazione nei pazienti con epilessie farmaco-resistenti

- Progetto Qualità della vita
- Progetto comunicazione e formazione

C) Una malattia orfana: L'Encefalite di Rasmussen e le epilessie disimmuni

A) Chirurgia dell'epilessia – Nel 2014 l'Associazione Paolo Zorzi per mezzo del progetto EpiCare ha continuato a fornire il proprio sostanziale contributo a sostegno dell'attività diagnostica e di ricerca dell'U.O. di Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale della Fondazione Istituto Neurologico C. Besta. Quale principale ricaduta dell'importante lavoro fino ad oggi effettuato, sono stati sottoposti a trattamento chirurgico 185 pazienti. L'insieme delle attività diagnostiche e terapeutiche nell'ambito della chirurgia dell'epilessia ha portato al rinnovo del riconoscimento del Centro da parte della Lega Italiana Contro l'epilessia (LICE) per il triennio 2013-2015.

Nel corso del 2014 il numero di monitoraggi Video-EEG pre-chirurgici è stato il maggiore del decennio, con ben 121 studi effettuati, un numero lievemente maggiore rispetto a quello del 2013 (Fig. 1). Ventidue monitoraggi sono stati effettuati in pazienti in età pediatrica, a dimostrazione della sempre maggiore collaborazione fra l'Unità di Monitoraggio pre-chirurgico e gli epilettologi pediatri.



* Fino al 27/03/2015

Figura 1 – pazienti sottoposti a monitoraggio video-EEG prolungato nell’ambito del percorso diagnostico-terapeutico pre-chirurgico

Nell’ambito della collaborazione con il Dipartimento interaziendale per lo studio pre-chirurgico (Fondazione Besta, Centro per la Chirurgia dell’Epilessia C. Munari di Niguarda e Centro Epilessia Ospedale San Paolo) 10 dei pazienti sottoposti a video-EEG sono stati selezionati per proseguire il percorso diagnostico mediante Stereo-EEG (Fig. 2).

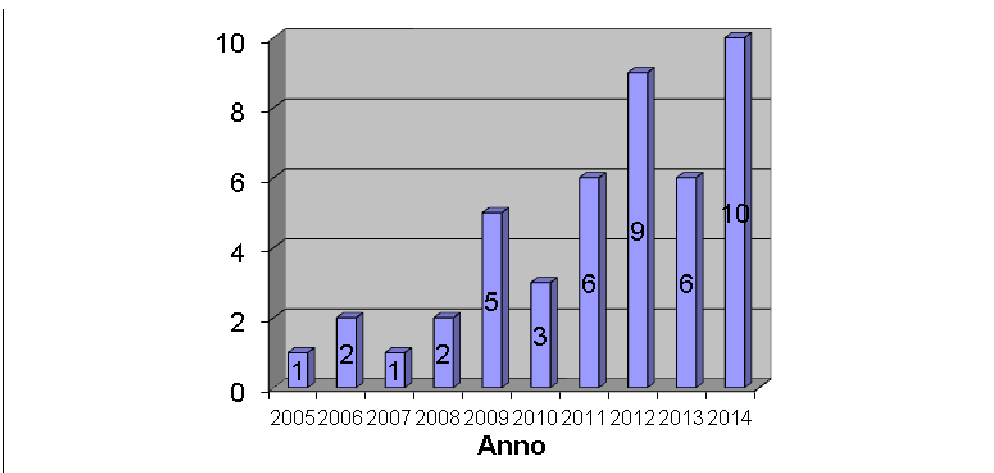
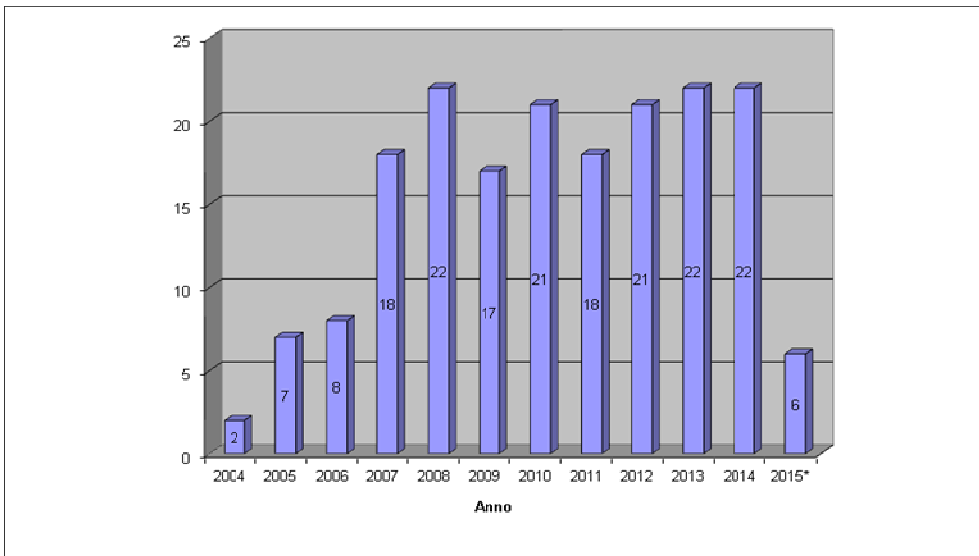


Figura 2 – Pazienti inviati a studio invasivo mediante Stereo-EEG, dopo discussione in apposite riunioni a cura del DDEP.

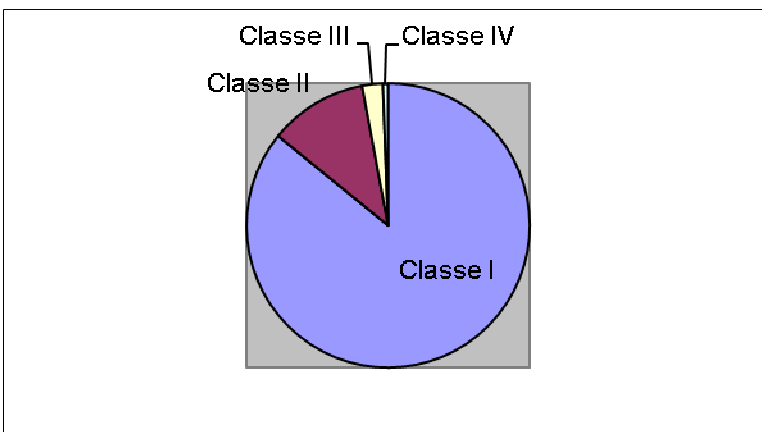
Il numero degli interventi effettuati nel corso del 2014 si è mantenuto in linea con quanto riportato negli ultimi anni, con 22 interventi (Fig. 3). Il trend per il 2015 sembra in lieve crescita, con 6 interventi già nei primi 3 mesi dell’anno, tenendo conto che nel mese di gennaio è stato effettuato un singolo intervento.



* Fino al 27/03/2015

Figura 3 – Numeri di interventi di chirurgia dell’epilessia per anno.

Particolarmente rilevanti sono i risultati post-chirurgici (Fig. 4). Tali dati sono stati ottenuti mediante un accurato follow up nel tempo di ogni singolo paziente sottoposto ad intervento chirurgico. Si conferma l’elevatissima efficacia del trattamento chirurgico nella nostra casistica: quasi il 90% dei pazienti raggiunge e mantiene nel tempo la Classe I di Engel, ovvero la condizione di completa libertà dalle crisi. Nessun trattamento farmacologico proponibile in pazienti in cui è stata diagnosticata la condizione di farmacoresistenza è in grado di garantire risultati anche solo vagamente paragonabili a quelli ottenuti con l’approccio chirurgico.



Classe di Engel	%
Classe I	86%
Classe II	11%
Classe III	2%

Classe IV	1%
-----------	----

Figura 4 – Risultati post-chirurgici nei pazienti con almeno 6 mesi di follow up.

Ambulatorio Multidisciplinare

Nel corso del 2014 è stato implementato, unico esempio in Italia, il nuovo ambulatorio multidisciplinare neurologico/neurochirurgico con titolari il Dr. Villani, neurologo, e il Dr. Tringali, neurochirurgo. Tale ambulatorio permette un lavoro realmente integrato fra gli specialisti, al fine di offrire ai pazienti con epilessia farmaco-resistente un servizio sempre più ritagliato sulle proprie necessità e problematiche.

B) Qualità della vita, comunicazione e formazione in epilessia: il progetto “Il paziente al centro” – Il progetto nasce da una inevitabile presa di coscienza degli operatori del gruppo di chirurgia dell’epilessia: il risultato del lavoro effettuato non può essere misurato esclusivamente in base al solo controllo delle crisi. Per quanto l’obiettivo primario del trattamento chirurgico sia quello di eliminare tutte le crisi non si deve dimenticare che il miglioramento della qualità della vita non dipende esclusivamente da tale risultato, ma anche da fattori di tipo sociale, culturale e psicologico. La possibilità di ottenere, con il supporto della Associazione Paolo Zorzi, la collaborazione del Dr. Rui Quintas, psicologo, ha portato allo sviluppo di un progetto innovativo e di particolare utilità per i pazienti, le famiglie e i medici stessi, con l’obiettivo di porre al centro dell’attenzione non solo le crisi ma il paziente nella sua globalità, con un approccio che si potrebbe definire olistico.

Il primo lavoro effettuato nel corso del 2014 è stato intitolato Qualità della vita, sintomi psichiatrici e percezione dello stigma dopo chirurgia dell’epilessia. I pazienti con epilessia presentano limitazioni nella vita quotidiana non solo a causa delle crisi, ma anche in conseguenza della discriminazione sociale e di comorbidità psicologiche o psichiatriche. Tali fenomeni contribuiscono a ridurre la qualità di vita (QoL). L’obiettivo dello studio è stato quello di confrontare i livelli di QoL, la presenza di sintomi psichiatrici e la percezione di stigma in due coorti di pazienti farmaco-resistenti, l’uno sottoposto a chirurgia dell’epilessia (FRC) e l’altro trattato solo farmacologicamente (FR).

A tale scopo sono stati arruolati 106 pazienti, ai quali sono stati somministrati diversi test di QoL e psicologici (Quality of Life in Epilepsy-31items Questionnaire – QOLIE-31, Symptom Checklist-90 – SCL90, modified Epilepsy Stigma Scale).

Più bassi livelli di QoL sono stati trovati nel gruppo FR (media: 48,9; $p=0,14$), rispetto al gruppo FRC (media: 63,1; $p=0,14$). I maggiori sintomi psichiatrici riportati da entrambi i gruppi attengono principalmente al disturbo ossessivo-compulsivo, e non sono state trovate differenze significative tra i due gruppi. La percezione dello stigma non sembra diversa nei due gruppi.

Il risultato è interessante e dimostra che i pazienti con epilessia farmaco-resistente trattati chirurgicamente presentano livelli di QoL più alti rispetto ai pazienti non trattati chirurgicamente, senza tuttavia presentare differenze rispetto alla prevalenza di sintomi psichiatrici e alla percezione di stigma, a dimostrazione che anche nel gruppo dei pazienti trattati chirurgicamente è necessario un lavoro di riabilitazione psicologica e sociale al fine

di ottimizzare il risultato chirurgico con un migliore reinserimento dei pazienti nella vita quotidiana e nella società.

Gli altri ambiti dello studio concernono le attese dei pazienti nei confronti del trattamento chirurgico, e le problematiche di comunicazione fra pazienti e team medico-chirurgico. Abbiamo pertanto analizzato i bisogni di comunicazione, informazione, le aspettative e l'impatto del trattamento chirurgico sui pazienti farmacoresistenti. Ciò ha permesso di promuovere la discussione e lo scambio di esperienze fra pazienti che dovranno essere operati e quelli che lo sono già stati.

A tale scopo sono stati arruolati 60 pazienti, distribuiti in due gruppi equivalenti, uno pre-chirurgico l'altro post-chirurgico. Lo studio ha compreso tre fasi: interviste individuali, gruppi di discussione omogenei (focus group pre-chirurgici e post-chirurgici), gruppi di discussioni misti con pazienti appartenenti ad ambedue le categorie

Sono stati arruolati al momento 51 pazienti di cui 22 pre-chirurgici e 29 post-chirurgici. I temi sollevati durante le interviste individuali dai pazienti pre-chirurgici concernevano la "sospensione degli anti-epilettici" (N=20), la "paura delle crisi" (N=19), i "cambiamenti attesi nella propria vita" (N=18), la "libertà e l'autonomia" (N=15), la "fine dello stigma e della discriminazione" (N=10).

I principali temi sollevati dal gruppo post-chirurgico erano "la chirurgia come ultima chance" (N=26), "le difficoltà legate all'inizio di una nuova vita senza crisi" (N=25), "le nuove dinamiche familiari" (N=12), "l'incremento di vita sociale" (N=10), "le nuove opportunità di lavoro" (N=8), "i cambiamenti positivi di personalità e autostima" (N=9), "il recupero degli anni di vita persi a causa della malattia" (N=8).

La completezza delle informazioni e una buona comunicazione con il team medico-chirurgico sono risultati aspetti fondamentali per arrivare alla decisione finale di intraprendere la via del trattamento chirurgico (N=28). Infine, in pochi casi è emerso un problema inatteso che può essere definito come effetto del "peso della normalità", ovvero "la sensazione di mancanza delle crisi" (N=5), vissute come "una importante parte della vita" (N=4).

La comunicazione con il team medico appare pertanto fondamentale per dare ai pazienti attese realistiche rispetto al trattamento chirurgico. I pazienti vivono sempre come una profonda discontinuità nella propria vita la condizione pre- e post-chirurgica. In molti casi sia i pazienti sia i familiari non hanno le risorse necessarie per far fronte ai cambiamenti importantissimi che si instaurano dopo la scomparsa delle crisi che spesso consegue al trattamento chirurgico.

C) Una malattia orfana: L'Encefalite di Rasmussen e le epilessie disimmuni – Un ultimo importante ambito del lavoro effettuato dal nostro gruppo concerne l'Encefalite di Rasmussen (RE), una rara condizione infiammatoria cronica, a causa ignota, andamento progressivo, caratterizzata da gravi deficit neurologici, deterioramento cognitivo, epilessia farmacoresistente severa.

Nella classica forma infantile la storia naturale è caratterizzata da tre stadi di evoluzione, con gran parte del danno cerebrale nei primi 8-12 mesi; nella forma adolescenziale/adulta (a-RE), il danno si sviluppa in modo meno violento e in un periodo di tempo di solito più prolungato.

I dati oggi disponibili a tale riguardo appaiono tuttavia ancora insufficienti a delineare una chiara prognosi in rapporto all'evoluzione temporale della malattia e ai diversi trattamenti applicati.

Il trattamento della RE persegue due obiettivi: il controllo delle crisi e l'arresto dell'atrofia progressiva con i deficit conseguenti. La chirurgia, e in particolare l'emisferotomia, è il trattamento di elezione della forma infantile, ma presenta alcune limitazioni nel paziente adulto. I trattamenti medici in generale, e in specifico quelli immunomodulanti, sono pertanto fondamentali in tale fascia di età.

A oggi esistono tuttavia diverse problematiche per un utilizzo razionale di tali trattamenti, in particolare:

1. Le scarse conoscenze della storia naturale della malattia in questo specifico gruppo di pazienti.
2. L'assenza di chiare misure di outcome, basate sull'identificazione di bio-marker malattia-specifici.

Abbiamo attualmente in follow-up 8 pazienti con diagnosi di a-RE. Il gruppo comprende 7 femmine e 1 maschio; età media all'esordio 28 anni (range 16-49). La durata media del follow up è di 12.5 anni (range 1-40). Le crisi epilettiche sono state il sintomo d'esordio in quasi tutti i casi. Tutti i pazienti sono severamente farmaco-resistenti e sono stati sottoposti a differenti trattamenti anti-infiammatori e immunomodulatori (steroidi ad alte dosi, plasmaferesi, immunoassorbimento con proteina-A, IVIg, immunosoppressori). La risposta a tali trattamenti è stata sempre temporanea e parziale.

Due pazienti con stati di male recidivanti superrefrattari ed epilessia parziale continua sono stati sottoposti a trattamento chirurgico con resezioni corticali limitate. Dopo un follow-up medio di 42.5 mesi sono liberi da crisi. I casi sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista *Epilepsia* nel 2013.

Nonostante la gravità della malattia, la sua rarità limita gli investimenti della ricerca in tale ambito, contribuendo a stendere un velo su questa malattia e sui pazienti che ne soffrono nella solitudine e nell'abbandono. L'Associazione Paolo Zorzi, attraverso il progetto EpiCare, ha contribuito fattivamente agli studi per la comprensione e la risoluzione di questa malattia.

Pubblicazioni 2014

A) Pubblicazioni scientifiche con IF per il 2014

1. **Villani F**, Pelliccia V, Didato G, Tringali G, Deleo F, Garbelli R, Rossini L, Spreafico R. Early post-operative convulsive status epilepticus in a patient with drug-refractory temporal lobe epilepsy and type I focal cortical dysplasia. *Seizure*. 2014 May;23(5):399-401
2. **F Villani**, G Didato, F Deleo, G Tringali, R Garbelli, T Granata, CE Marras, R Cordella, R Spreafico. Long-term outcome after limited cortical resections in two cases of adult-onset Rasmussen encephalitis. *Epilepsia* 2014; 55: 38-43
3. F Deleo, G Didato, S Matricardi, N Montano, V Gnatkovsky, LM Romito, G Battaglia, R Spreafico, **F Villani**. An unusual behavioural and motor paroxysmal disorder caused by hypoglycaemia related to insulinoma: a possible cause of epilepsy misdiagnosis. *Seizure*. 2014 Nov;23(10):909-11
4. T Granata, S Matricardi, F. Ragona, E Freri, M Casazza, **F Villani**, F Deleo, G Tringali, G Gobbi, L Tassi, G Lo Russo, CE Marras, N Specchio, F Vigeveno, L Fusco. Hemispherotomy in Rasmussen encephalitis: long-term outcome in an Italian series of 16 patients. *Epilepsy Res*. 2014 Aug;108(6):1106-19
5. S Gasparini, E Ferlazzo, **F Villani**, G Didato, F Deleo, MA Bellavia, V Cianci, M Campello, F Giangaspero, U Aguglia. Refractory epilepsy and encephalocele: lesionectomy or tailored surgery? *Seizure*. 2014 Aug;23(7):583-4
6. Rossini L, Medici V, Tassi L, Cardinale F, Tringali G, Bramerio M, **Villani F**, Spreafico R, Garbelli R. Layer- specific gene expression in epileptogenic type II focal cortical dysplasia: normal-looking neurons reveal the presence of a hidden laminar organization. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Apr 15;2(1):45.
7. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, Tassinari CA, Pasini E, Riguzzi P, Gasparini S, **Villani F**, Gambardella A, Casazza M, Zara F, Minassian BA, Franceschetti S, Aguglia U. The mild form of Lafora Disease - clinical, neurophysiological and genetic findings. *Epilepsia*. 2014 Dec;55(12):e129-33
8. R Coras, G Milesi, I Zucca, A Mastropietro, A Scotti, M Figini, A Mühlebner, A Hess, G Tringali, I Blümcke, G Didato, C Frassoni, R Spreafico, **F Villani**, Rita Garbelli. 7T MRI features in normal human hippocampus and hippocampal sclerosis: an ex vivo study with histological correlations. *Epilepsia*. 2014 Dec;55(12):2003-16
9. N Specchio, M Rizzi, M Trivisano, L Fusco, E Rebessi, S Cappelletti, L De Palma, **F Villani**, A Savioli, A De Benedictis, CE Marras, F Vigeveno, O Delalande. Acute intralésional recording in hypothalamic hamartoma: description of 4 cases. *Acta Neurol Belg*. 2014 Oct 10. [Epub ahead of print]
10. Adult-onset Rasmussen encephalitis clinical assessment: proposal for a bedside scale. F. Deleo, S. Matricardi, G. Didato, I. Pappalardo, **F. Villani**. Submitted to JNNP.

B) Abstract

1. F. Deleo, G. Didato, G. Tringali, C. Antozzi, Simone Beretta, R. Garbelli, T. Granata, **F. Villani**. Adult-onset Rasmussen encephalitis: long-term course and treatment options. 11th European Congress on Epileptology. Stockholm 29th June – 3rd July, 2014
2. **Villani F.**, Chiesa V., Didato G., Pelliccia V., Deleo F., Gozzo F., Canevini M.P., Mai R., Spreafico R., Cossu M., Tassi L. Bi-temporal epilepsy: A specific syndromic

phenotype in the temporal lobe epilepsy spectrum? Stockholm 29th June – 3rd July, 2014*

3. F. Deleo, G. Didato, I. Pappalardo, **F. Villani**. Epilessia focale farmaco-resistente in un paziente con una encefalopatia a possibile genesi autoimmune. Riunione Policentrica in Epilettologia, Roma 28-29 gennaio 2015.

*Vincitore premio Best Poster del congresso

Prosecuzione del progetto

Nell'ottica di quanto sopra descritto riteniamo che il Progetto EpiCare abbia sostenuto una importante attività clinica e di ricerca nell'ambito dell'epilettologia, in particolare contribuendo a sviluppare e diffondere la metodologia chirurgica in Italia. Riteniamo altresì che la strada da percorrere sia ancora lunga: il numero di interventi sul territorio italiano deve infatti ancora crescere dalle attuali poche centinaia all'anno alle migliaia che dovrebbero essere effettuate.

Il questo senso crediamo fermamente che il percorso intrapreso con il progetto "il paziente al centro", vada proprio in tale direzione: esso fornisce ai pazienti gli strumenti necessari per arrivare all'intervento chirurgico il prima possibile. Una buona informazione fornisce infatti la serenità necessaria e le corrette aspettative. In questo senso vorremmo continuare tale progetto nel 2015 e a seguire.

Lo studio della qualità della vita, della percezione dello stigma e del profilo psicologico dei pazienti permetterà di intraprendere percorsi riabilitativi attualmente inesistenti, migliorando ulteriormente i risultati ottenuti dalla chirurgia.

Il passo successivo dovrà comprendere un analogo lavoro sui medici: vi è tuttora difficoltà nella selezione dei pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento chirurgico dell'epilessia. In questo senso potrebbe essere utile sviluppare un lavoro di network sul territorio, magari partendo proprio dalla nostra regione Lombardia, per condividere sempre meglio i risultati clinici e della ricerca.

Ciò allo scopo di accelerare il percorso pre-chirurgico, abbassando la durata media di malattia, fattore peggiorativo dell'outcome a lungo termine dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico.