



La stimolazione del nervo vago nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente in età evolutiva: analisi di una casistica.

F.L. Rocca¹, M.S. Dettori¹, V. Di Giusto¹, B. Salis¹, D.M. Simula¹, E. Cesaroni², N. Zamponi², S. Dore³, G. Sotgiu³, S. Sotgiu¹, S. Casellato¹.



¹ Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia dell'Eta' Evolutiva, UOC Neuropsichiatria Infantile, AOU di Sassari

² Centro Regionale contro l'Epilessia Infantile, SOD Neuropsichiatria Infantile, Ospedali Riuniti, Presidio G. Salesi, Ancona

³ Unità di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Sassari, Sassari

RAZIONALE

La Food and Drug Administration (FDA), nel 1997, ha approvato il dispositivo di stimolazione del nervo vago (*vagus nerve stimulation*, VNS) come terapia aggiuntiva per ridurre la frequenza delle crisi in pazienti di età >12 anni con crisi epilettiche parziali refrattarie ai farmaci antiepilettici (*antiepileptic drugs*, AED); tuttavia, in Europa il trattamento con la VNS è approvato per tutte le età a partire dal 1994^{1,2}.

MATERIALE E METODI

Studio retrospettivo di 9 pazienti con epilessia farmaco-resistente impiantati con il dispositivo VNS ed afferiti al Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia dell'Eta' Evolutiva, UOC Neuropsichiatria Infantile, AOU di Sassari, dal 1992 ad oggi. Le variabili qualitative sono state descritte mediante frequenze assolute e relative. Le variabili quantitative sono state riassunte mediante mediane e range interquartili (*interquartile range*, IQR). Sono state eseguite analisi di correlazione di Spearman tra le variabili cliniche ed epidemiologiche raccolte. Un valore di significatività di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. Il software statistico STATA 13 è stato adottato per le analisi descrittive ed inferenziali.

RISULTATI

Variabili, n (%) se non specificato in altro modo	Variabili, n (%) se non in altro modo specificato	Variabili, n (%) se non in altro modo specificate	Variabili, n (%) se non in altro modo specificato
Sesso	Eziologia dell'epilessia	Frequenza quotidiana crisi predominante preVNS	Durata follow-up post VNS
Maschi 7 (77.8)	Malfornazioni corticali 6 (66.7)	Mediana (IQR), 12 (10-40)	Mediana (IQR), mesi 63 (32-104)
Età attuale	Esiti di trauma cranico 1 (11.1)	Frequenza quotidiana tutte le crisi preVNS	Riduzione frequenza delle crisi <25% a 6 mesi 7 (77.8)
Mediana (IQR), anni 18 (12-21)	Esiti post-encefalite erpetica 1 (11.1)	Mediana (IQR) 12 (10-40)	Riduzione frequenza delle crisi <25% a 12 mesi 4 (44.4)
Familiarità per epilessia	Probabilmente sintomatico 1 (11.1)	Terapia chirurgica dell'epilessia considerata 4 (44.4)	Libero da crisi a 24 mesi 4 (50.0)
Età esordio epilessia	Classificazione ILAE della crisi epilettica predominante	Terapia chirurgica dell'epilessia preVNS 1 (11.1)	Riduzione frequenza delle crisi 50-90% a 30 mesi 3 (42.9)
Mediana (IQR), mesi 12 (6-53)	Generalizzata 5 (55.6)	Durata epilessia preVNS	Libero da crisi a 36 mesi 4 (66.7)
Alterazioni esame neurologico	Focale 4 (44.4)	Mediana (IQR), mesi 100 (72-119)	Numero di farmaci assunti all'ultima valutazione
Quoziente intellettivo totale	Altri tipi di crisi presentate	n AED inefficaci preVNS	Mediana (IQR) 4 (3-4)
>85 1 (11.1)	Focali 3 (37.5)	Mediana (IQR) 9 (8-10)	Riduzione frequenza delle crisi predominanti 50-90% all'ultima valutazione 4 (44.4)
55-40 4 (44.4)	Generalizzate 5 (62.5)	n AED all'impianto VNS	Riduzione frequenza di tutte le crisi 50-90% all'ultima valutazione 4 (44.4)
39-25 4 (44.4)	Semeiologia delle crisi	Mediana (IQR) 3 (3-4)	Variabili cliniche migliorate all'ultima valutazione:
Disturbo del comportamento	Focale Motoria 6 (66.7)	Età all'impianto VNS	Durata della crisi 9 (100)
Linguaggio	Focale Autonoma 1 (11.1)	Mediana (IQR), mesi 125 (106-155)	Severità ictale 9 (100)
Non appropriatamente sviluppato per età cronologica 4 (44.4)	Tonico-cloniche 1 (11.1)	< 12 anni 6 (66.7)	Severità post-ictale 9 (100)
Non capace di comunicazione verbale 4 (44.4)	Assenze Atipiche 6 (66.7)	Parametri di stimolazione VNS	Vigilanza 6 (85.7)
Neuroimaging	Toniche 5 (55.6)	Intensità VNS 2 mA 7 (77.8)	Energia 5 (71.4)
Lesioni di natura acquisita sintomatica 2 (22.2)	Atoniche 2 (22.2)	Tempo ON 30 sec 8 (88.9)	Attenzione 5 (71.4)
Lesioni di natura congenita malformativa 6 (66.7)	Micloniche 2 (22.2)	Tempo OFF 3 min 4 (44.4)	Memoria 4 (57.1)
Classificazione ILAE dell'eziologia nota	Miclonico-atoniche 3 (33.3)	Frequenza 30 Hz 5 (55.6)	Umore 6 (85.7)
Strutturale-metabolica (incluse le malfornazioni corticali) 4 (44.4)	Spasmi 7 (77.8)	Ampiezza 500 μ sec 5 (55.6)	Comunicazione verbale 2 (28.6)
Genetica o presunta genetica 5 (55.6)	Focalità EEG	Malfunzionamento del dispositivo 4 (44.4)	Comunicazione non verbale 3 (43.9)
Sclerosi Tuberosa 1 (11.1)	Unilaterale 2 (22.2)	Effetti indesiderati 6 (66.7)	Rendimento scolastico 4 (57.1)
	Foci temporali 5 (55.6)	Modifiche terapia AED post VNS 7 (77.8)	Competenze adative 6 (85.7)
	Sindrome di Lennox Gastaut (LGS) 5 (55.6)		

	Età esordio epilessia	QI	Crisi predominante post-VNS	Altri tipi di crisi	Spasmi	LGS	Foci temporali	Sclerosi Tuberosa	N° AED inefficaci pre-VNS	Eziologia nota ILAE	Frequenza quotidiana crisi predominante pre-VNS	Frequenza quotidiana tutte le crisi pre-VNS	Chirurgia epilessia considerata	Durata epilessia pre-VNS	Malfunzionamento dispositivo	Disturbo del comportamento pre-VNS	Disturbo del linguaggio pre-VNS	Età all'impianto VNS	Età all'impianto <12 anni	Effetti indesiderati	Outcome a 12 mesi	Modifiche AED post-VNS
Riduzione frequenza crisi predominante post-VNS	rho -0.6309	0.9682	0	0	0.3953	0.6455	0.6455	0.3953	-0.5	0	-0.4472	-0.2868	-0.6455	0.2236	0.3953	-0.3227	0.6455	0.2236	-0.7906	-0.3227	0.8839	0.3953
	p-value 0.2538	0.0068	1	1	0.5101	0.2394	0.2394	0.5101	0.391	1	0.4502	0.6399	0.2394	0.7177	0.5101	0.5963	0.2394	0.7177	0.1114	0.5963	0.0467	0.5101
Riduzione frequenza tutte le crisi post-VNS	rho -0.6309	0.9682	0	0	0.3953	0.6455	0.6455	0.3953	-0.5	0	-0.4472	-0.2868	-0.6455	0.2236	0.3953	-0.3227	0.6455	0.2236	-0.7906	-0.3227	0.8839	0.3953
	p-value 0.2538	0.0068	1	1	0.5101	0.2394	0.2394	0.5101	0.391	1	0.4502	0.6399	0.2394	0.7177	0.5101	0.5963	0.2394	0.7177	0.1114	0.5963	0.0467	0.5101

	F	Età	Storia familiare	Età esordio epilessia	QI	Crisi predominante generalizzata	Altre crisi generalizzate	LGS	Foci temporali	Frequenza di crisi predominante pre-VNS	Chirurgia epilessia considerata	Durata epilessia pre-VNS
Età esordio epilessia	rho 0.8885	0.8885										
	p-value 0.0439	0.0439										
LGS	rho											
	p-value 0.0439											
Presenza foci temporali	rho											
	p-value 0.0439											
Frequenza di tutte le crisi pre-VNS	rho					0.8885	-0.8885			0.9747		
	p-value 0.0439					0.0439	0.0439			0.0045		
Chirurgia dell'epilessia considerata	rho					0.8885						
	p-value 0.0439					0.0439						
Durata epilessia pre-VNS	rho	0.9										
	p-value 0.0374											
Disturbi della comunicazione verbale pre-VNS	rho					-0.8885						
	p-value 0.0439					0.0439						
Età impianto VNS	rho											0.9
	p-value 0.0374											0.0374
Tempo OFF	rho									0.8844		
	p-value 0.0405									0.0405		
Frequenza delle crisi <25% a 12 mesi	rho					0.9129						
	p-value 0.0305					0.0305						
Farmaci modificati post-VNS	rho	0.9129	0.9129					-0.9129	-0.9129			
	p-value 0.0305	0.0305	0.0305					0.0305	0.0305			0.0305

CONCLUSIONI

Nella nostra casistica la VNS è risultata ben tollerata ed efficace come terapia aggiuntiva. La risposta è stata più favorevole, sebbene non statisticamente significativa, nel gruppo con esordio più precoce dell'epilessia, nei pazienti con sindrome di Lennox Gastaut, nei pazienti nei quali si evidenziava una focalità temporale, nei pazienti nei quali non era stata considerata la chirurgia dell'epilessia, nei pazienti con disturbo del linguaggio, ed in quelli con età all'impianto >12 anni. Nei pazienti con maggiore QI (P= 0.0068) e con un buon outcome a 12 mesi (P= 0.0467) la risposta alla terapia con la VNS ha portato ad una riduzione della frequenza delle crisi. La modifica dei farmaci antiepilettici post-impianto (*add-on* o *shunt* con altre molecole), considerata come misura indiretta dell'inefficacia della VNS, è risultata inversamente correlata alla sindrome di Lennox Gastaut (P= 0.0305) e alla presenza di foci temporali (P= 0.0305), e direttamente correlata al sesso femminile (P= 0.0305), alla storia familiare di epilessia (P= 0.0305), e all'aver considerato la chirurgia dell'epilessia come strategia terapeutica (P= 0.0305). In nessuno dei nostri pazienti il dispositivo VNS è stato espantato per complicanze e/o inefficacia. Sebbene il nostro studio presenti alcuni evidenti limiti (piccolo numero di pazienti, studio retrospettivo) e non consenta di formulare alcuna conclusione sull'efficacia della terapia VNS, ha consentito di far emergere alcune caratteristiche che possono indirizzare il clinico nell'individuare i pazienti a cui proporre la terapia palliativa con la VNS.

