

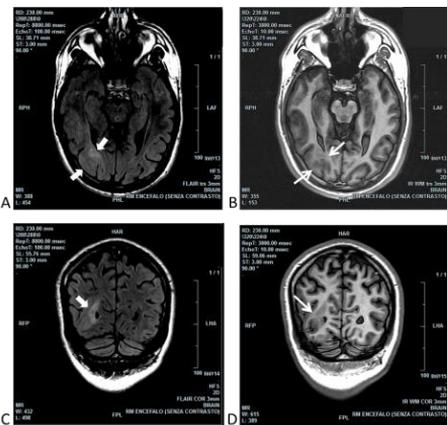
# EFFETTO PARADOSSO DA LEVETIRACETAM IN PAZIENTE CON DISPLASIA CORTICALE FOCALE TIPO II

C. Fois<sup>1</sup>, A.L. Rassa<sup>1</sup>, E. Sechi<sup>1</sup>, D. Mandia<sup>1</sup>, G.P. Sechi<sup>1</sup>

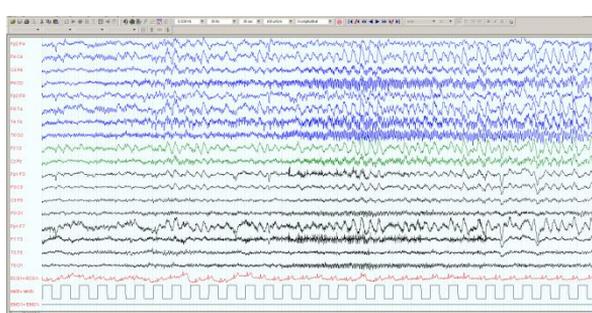
<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UOC di Neurologia, Università degli studi di Sassari, Sassari

**INTRODUZIONE:** L'effetto paradosso dei farmaci antiepilettici (AEDs) è un imprevedibile evento avverso, caratterizzato dal peggioramento delle crisi, osservato dopo l'introduzione di un farmaco considerato efficace per quel tipo di epilessia.<sup>1</sup> Il levetiracetam (LEV) è un AED di nuova generazione indicato, anche in monoterapia, per il trattamento delle epilessie focali.<sup>2</sup> Seppur in mancanza di specifiche indicazioni, il LEV viene largamente utilizzato nella pratica clinica come scelta terapeutica nei pazienti con displasia corticale focale (FCD). Recenti segnalazioni riportano potenziali effetti paradossi indotti dal LEV in bambini e adulti con epilessia focale farmaco-resistente.<sup>3</sup> Tuttavia, l'assenza di studi sistematici a riguardo, non permette di chiarire il meccanismo che sottende questi fenomeni e la loro variabilità interindividuale, in relazione a specifiche sindromi epilettiche. Il loro riscontro rimane pertanto sostanzialmente empirico e la loro segnalazione aneddotica.

**CASO CLINICO:** maschio, 18 anni. Da 8 anni saltuari (circa 5 all'anno), brevissimi episodi (3-4 sec) di rotazione esterna dell'occhio sinistro, associati a lieve sensazione di stordimento, interpretati come exoforia intermittente. Nell'ultimo mese, in corso di stress psico-fisico, incremento degli episodi suddetti che diventano bisettimanali e si associano talvolta a subdoli movimenti coreo-atectici alla mano sinistra. Effettua il suo primo EEG che mostra frequenti anomalie intercritiche specifiche (P e PPO) nelle regioni posteriori dell'emisfero destro (O2, T6, P4) e quindi RM encefalo con riscontro di una lesione tipo FCD nella regione occipitale destra (Fig. 1). Inizia dunque terapia con LEV 250 mgx2/die. Nei giorni seguenti l'introduzione della terapia, incremento significativo degli eventi critici (fino a 10 al giorno) che si presentano di maggiore durata (15-60 sec) ed intensità, interessando talvolta entrambi gli arti inferiori con una sensazione di debolezza ed instabilità (Fig. 2). Il LEV viene pertanto portato a 500 mgx2/die con un ulteriore peggioramento degli eventi critici nei giorni successivi (20-30 al giorno). Esclusa l'ipotesi di un effetto avverso da sovradosaggio (dosaggio plasmatico LEV alla posologia di 500 mg/die: 14.1 µg/mL; VN=12-46 µg/mL) si decide comunque di sospendere la terapia con LEV, con immediato miglioramento clinico e ripristino delle condizioni preesistenti. Dopo circa 10 giorni si introduce in terapia Carbamazepina con completo controllo delle crisi al follow-up (Fig.3).

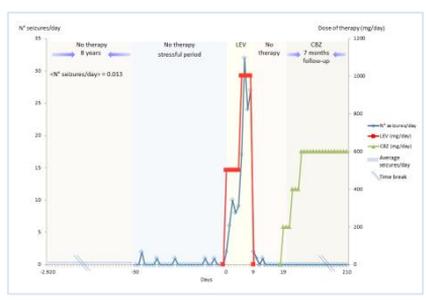


**Figura 1.** RM encefalo 1.5 T. Sequenze FLAIR T2 pesate (A, C) mostrano un'iperintensità di segnale della SB sottocorticale del lobo occipitale destro che si estende fino al corno occipitale del ventricolo laterale. Nelle sequenze IR T1 corrispondenti (B,D) ispessimento corticale con ipointensità di segnale e maldefinizione della giunzione cortico-sottocorticale sottostante (blurring).



**Figura 2.** Registrazione Video-EEG che mostra episodio critico che esordisce con un'attività rapida e portanza dalle deviazioni tempo-occipitali destre (T6; O2) e anomalie di PO lenta sulle deviazioni anteriori a parziale propagazione contralaterale. Sul piano clinico: apertura degli occhi, deviazione coniugata di sguardo verso sinistra e subdoli movimenti coreo-atectici alla mano sinistra. Durata di circa 40 secondi durante la quale il paziente lamenta leggera sensazione di stordimento.

**DISCUSSIONE:** Recenti evidenze suggeriscono che alla base degli eventi paradossi degli AEDs risiedano complesse instabilità di networks che coinvolgono il farmaco ed il suo sito di legame.<sup>4</sup> Le proteine sinaptiche SV2As, sito di legame per il LEV, appaiono abnormemente distribuite nella corteccia displastica delle FCDII. Questa instabilità di networks neuronali potrebbe essere alla base dell'epilettogenicità delle FCD ed interferire sulla risposta terapeutica del LEV.<sup>5</sup>



**Figura 3.** Andamento degli eventi critici nel tempo

**CONCLUSIONI:** Correlare la comparsa di un improvviso peggioramento degli eventi critici all'introduzione di uno specifico AED è spesso difficile nella pratica clinica, in particolare nei pazienti farmaco-resistenti che necessitano di politerapia. Ulteriori studi si rendono necessari per chiarire il meccanismo che sta alla base degli effetti paradossi degli AEDs, in modo da renderli prevedibili per specifiche patologie e permettere di evitare scelte terapeutiche improprie.

1. Guerin R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic Drug-induced Worsening of Seizures in Children. *Epilepsia* 1998; 39: 52-510  
 2. Glouster T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated IAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-663  
 3. Scahill A, Coleman Z, Jalilov R, et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in medically refractory patients. *Epilepsia* 2008; 49: 1174-9  
 4. Thomas E, Petrou S. Network-specific mechanisms may explain the paradoxical effects of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 2013; 54: 1351-1302  
 5. Teering ST, Boer K, de Groot M et al. Expression patterns of synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers. *Epilepsia* 2009; 50: 1409-1418