

**INSTANT
BOOK**



**RO
MA
4-6
Giugno
2025**

48° Congresso Nazionale

Lega Italiana contro

l'Epilessia

**Focus Sindrome
di Lennox-Gastaut**

Epilessie metaboliche e novità in chirurgia, temi chiave del 48^o congresso LICE

Dal 4 al 6 giugno si è svolto il 48° Congresso Nazionale della Lega Italiana Contro l'Epilessia, LICE, società scientifica punto di riferimento per la ricerca, diagnosi e trattamento delle Epilessie in Italia. Oltre 800 gli specialisti in branche neurologiche si sono riuniti per fare il punto sulle novità in ambito epilettologico in Italia e all'estero, con uno sguardo rivolto in particolare ai Paesi a medio e basso reddito.

“Il Congresso Nazionale – dichiara **Carlo Andrea Galimberti**, presidente LICE e responsabile del Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia - rappresenta, come ogni anno, un momento importante di riflessione e condivisione per fare il punto sullo status attuale della ricerca e trattamenti dell'ambito dell'Epilettologia, a livello nazionale e internazionale. Il tema centrale di questa edizione riguarda le Epilessie e malattie metaboliche: riconoscere e trattare le Epilessie di origine metabolica è oggi più semplice, ma servono conoscenze cliniche, strumenti diagnostici adeguati e una rete multispecialistica coordinata. LICE continua ad essere in prima linea nella ricerca e nell'innovazione scientifica e rimane al fianco delle Persone con Epilessia nella lotta ai pregiudizi che spesso le circondano”.

Le Epilessie metaboliche

Il tema centrale del 48° Congresso Nazionale LICE, si è concentrato, quindi, sulle Epilessie e Malattie Metaboliche richiamando l'attenzione su un ambito di crescente rilevanza clinica che coinvolge sia l'età pediatrica che quella adulta: “Le cosiddette



Epilessia, i focus del 48° Congresso Nazionale LICE

Dott. Carlo Andrea Galimberti

Durante la 48^a edizione del Congresso Nazionale LICE, si è fatto il punto su diagnosi e trattamenti dell'epilessia, dall'età neonatale a quella senile. Tema centrale di quest'anno sono state le epilessie metaboliche, rare ma potenzialmente letali se non diagnosticate precocemente. Ampio spazio anche alla formazione dei giovani specialisti. Ne parliamo con il presidente della LICE il dott. Carlo Andrea Galimberti.

 **CLICCA E GUARDA IL VIDEO** Durata: 04' 28"

“Epilessie metaboliche” rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie associate ad Epilessia, nella maggior parte dei casi legate a malattie genetiche rare che compromettono una o più vie del metabolismo cellulare, incluso il metabolismo mitocondriale. Queste patologie si associano frequentemente a Epilessie difficili da trattare e a segni clinici multisistemici. L'esordio può avvenire in epoca neonatale o infantile, spesso in forma progressiva, ma non sono rare le forme a esordio tardivo o con espressione clinica atipica, che rendono la diagnosi complessa, soprattutto negli adulti mai diagnosticati in età evolutiva” – spiega **Gaetano Cantalupo**, Professore Associato in Neurologia, Università di Verona e Consigliere LICE.

Alcune forme metaboliche, infatti, presentano fenotipi lievi o atipici, che possono sfuggire alla diagnosi per anni, soprattutto in assenza di specifici marcatori biochimici o senza accesso a indagini genetiche mirate. In alcuni casi, queste malattie possono manifestarsi con eventi neurologici acuti, sia nel corso dell'evoluzione che talvolta come primo segno clinico, in seguito a scompensi metabolici improvvisi. In queste situazioni, è essenziale una corretta diagnosi differenziale con le encefalopatie dismetaboliche acquisite e un approccio terapeutico mirato e tempestivo.

“In questo contesto – aggiunge Cantalupo - lo screening neonatale esteso e gli esami di laboratorio orientati, guidati da un sospetto clinico fondato sul riconoscimento di specifici elementi elettroencefalografici, neuroradiologici e sintomatologici, assumono un ruolo fondamentale. La diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie (MME) consente interventi mirati e, in alcuni casi, può prevenire l'insorgenza delle crisi epilettiche o la progressione della patologia”.

Nell'ambito delle sessioni del Congresso sulle Epilessie e Malattie metaboliche, un focus speciale è stato dedicato alle terapie



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 06' 36"

Epilessie metaboliche: rare ma trattabili, al centro del 48° Congresso Nazionale LICE

Prof. Gaetano Cantalupo

Le epilessie metaboliche sono forme sintomatiche di epilessia causate da malattie metaboliche ereditarie, spesso rare, che rientrano nei cosiddetti errori congeniti del metabolismo. Possono esordire in età neonatale, infantile o anche adulta, con quadri clinici eterogenei. Se diagnosticate precocemente, alcune possono essere trattate efficacemente, anche prevenendo le crisi. Abbiamo approfondito questo tema durante il 48° Congresso Nazionale LICE con il prof. Gaetano Cantalupo.

dietetiche, come la dieta chetogenica e altri regimi nutrizionali personalizzati, che in diverse forme di Epilessia metabolica si sono rivelati fondamentali per il controllo delle crisi e per il miglioramento dello stato clinico generale. Al dibattito hanno partecipato neurologi, neuropsichiatri infantili, pediatri, neuro-radiologi, tecnici di neurofisiopatologia, genetisti, biochimici clinici e dietisti, con l'obiettivo di promuovere un approccio integrato e multidisciplinare alla gestione delle Epilessie metaboliche.

La chirurgia dell'Epilessia nelle aree del linguaggio: i nuovi traguardi

Importanti innovazioni presentate durante il Congresso Nazionale riguardano la chirurgia dell'Epilessia nelle aree del linguaggio e le nuove metodiche utilizzate: "Nell'ambito della chirurgia dell'Epilessia e della neurochirurgia tradizionale - evidenzia **Laura Tassi**, past president LICE e neurologo presso la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson del Niguarda, Milano - il rispetto e la conoscenza della localizzazione delle aree di corteccia cerebrale altamente funzionali (memoria, movimento e linguaggio soprattutto) sono determinanti per il successo dell'intervento chirurgico, che da un lato deve essere curativo e dall'altro non deve assolutamente indurre danni neurologici non esistenti.

Molte le metodiche per cercare di capire come localizzare le aree del linguaggio: la neuropsicologia, la Risonanza Magnetica funzionale (Risonanza in cui il paziente esegue compiti legati al linguaggio e questo fa "accendere" le regioni che sono implicate in questo processo), le stimolazioni dall'esterno come la Stimolazione magnetica transcranica, le stimolazioni durante le registrazioni con elettrodi apposti direttamente nel cervello (Stereo-EEG), oppure in sala operatoria con paziente addormentato o con paziente sveglio (awake surgery)".



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 05' 18"

Chirurgia dell'epilessia: interventi più precoci e sicuri, ma resta il nodo dell'accesso

Dott.ssa Laura Tassi

La chirurgia per l'epilessia offre oggi nuove opportunità, puntando su interventi sempre più precoci e sicuri grazie a tecnologie avanzate. Cresce l'attenzione alle aree cerebrali del linguaggio, con tecniche innovative per mapparle e proteggere le funzioni cognitive. Tuttavia, restano criticità legate alla disparità nell'accesso ai centri specializzati. Ne parliamo con la dott.ssa Laura Tassi durante la 48^a edizione del congresso nazionale della LICE.

Nel corso del workshop sono stati analizzate, quindi, le nuove conoscenze sia in ambito anatomico-funzionale (quante aree del linguaggio abbiamo? come sono connesse tra loro? ce ne sono altre che non conosciamo?), che delle nuove metodiche, soprattutto dei metodi che si possono usare durante le stimolazioni intracerebrali che possono aiutare i pazienti ad essere operati con maggiore sicurezza e meno rischi. “La cosa più importante appare essere la gestione multidisciplinare che deve per forza coinvolgere l'epilettologo, il neuroradiologo, il neurochirurgo e il neuropsicologo. Solo unendo le forze sarà possibile ampliare la nostra conoscenza sulle funzioni superiori del nostro cervello e garantire ai nostri pazienti maggiore sicurezza durante gli interventi neurochirurgici” – precisa Laura Tassi.

L'impegno di LICE nei Paesi a medio-basso reddito

Un tema ancora poco esplorato che è stato affrontato in occasione del Congresso LICE riguarda l'accesso alla diagnosi e alla cura dell'Epilessia nei Paesi contesti a medio e basso reddito che rappresenta ancora oggi una delle sfide più urgenti nell'ambito della salute globale: “Con un evento promosso dalla Commissione Progetti di Cooperazione Internazionale di LICE, in collaborazione con la Commissione Telemedicina e Nuove Tecnologie Digitali – racconta **Oriano Mecarelli**, presidente Fondazione LICE – abbiamo offerto una panoramica aggiornata sullo stato attuale della gestione dell'Epilessia in questi contesti, esplorando al contempo le prospettive future e le opportunità di intervento.

Nel corso dell'incontro abbiamo affrontato tematiche cruciali quali il ruolo della formazione e il fenomeno del “Brain Drain”, ovvero la fuga dei medici locali all'estero o nel privato, due aspetti strettamente intrecciati che influenzano in modo significativo la qualità dell'assistenza nei Paesi a basso e medio reddito. Abbiamo discusso, inoltre, degli attori coinvolti nella



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 05' 08"

LICE: impegno per l'epilessia nei Paesi a basso reddito tra formazione, telemedicina e cooperazione

Prof. Oriano Mecarelli

Durante il 48° Congresso LICE, si è discusso dell'epilessia nei Paesi a basso e medio reddito, dove incidenza e prevalenza sono fino a 10 volte superiori rispetto all'Occidente. La LICE, con una commissione dedicata, promuove cooperazione, formazione sanitaria locale e utilizzo della telemedicina per migliorare diagnosi e cura in contesti con risorse limitate. Ne parliamo con il prof. Oriano Mecarelli.

Cooperazione Internazionale e delle risorse disponibili nell'ambito dell'Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders (IGAP), promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità”.

Ampio spazio, inoltre, è stato dedicato in questa sessione, anche alle problematiche tecniche e operative, come le difficoltà legate all'utilizzo dell'EEG e alle questioni di salute pubblica, con un focus sull'impatto dell'Epilessia sulla salute della donna. Infine, sono state illustrate le potenzialità offerte dalla telemedicina e dai teleconsulti, strumenti sempre più centrali per superare le barriere geografiche e infrastrutturali. “L'obiettivo è stimolare una riflessione condivisa e costruttiva, che possa tradursi in azioni concrete e sostenibili per migliorare la qualità della vita delle persone con Epilessia nei contesti più fragili del pianeta” – conclude Oriano Mecarelli.

Redazione PharmaStar

Il primo piano d'azione globale sulla gestione dell'Epilessia

Con oltre 50 milioni di persone colpite nel mondo, l'Epilessia è una delle malattie neurologiche più diffuse, per questo l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto l'Epilessia come malattia sociale. Si stima che nei Paesi industrializzati interessi circa 1 persona su 100: in Italia soffrono di Epilessia circa 600.000 persone, ben 6 milioni in Europa. Nei Paesi a reddito elevato, l'incidenza dell'Epilessia presenta due picchi, rispettivamente nei primi anni di vita e dopo i 75 anni.

Nel 2022 l'OMS ha ratificato il **Piano d'Azione Globale Intersettoriale per l'Epilessia e gli altri Disturbi Neurologici 2022 - 2031** (Intersectorial Global Action Plan for Epilepsy and other Neurological Disorders, IGAP), il primo piano d'azione globale sulla gestione dell'epilessia, che detta fondamentali obiettivi per gli Stati Membri nei prossimi dieci anni. Gli scopi principali dell'IGAP sono: ottenere l'assistenza sanitaria universale con la fornitura di medicinali essenziali e tecnologie di base necessarie per la loro gestione; l'aggiornamento delle politiche nazionali esistenti riguardo l'Epilessia e gli altri disturbi neurologici, con idonee campagne di sensibilizzazione e programmi di advocacy; la realizzazione di programmi intersettoriali destinati alla promozione della salute del cervello e alla prevenzione dei disturbi neurologici; lo sviluppo di un'adeguata legislazione al fine di promuovere la lotta allo stigma e proteggere i diritti umani delle Persone con Epilessia.

Sommario

09

Evoluzione delle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo nel corso della vita ed implicazioni pratiche

20

Multimodalità farmacologica del cannabidiolo: una potenziale risposta ai molteplici bisogni clinici

30

Fenfluramina nella sindrome di Lennox-Gastaut: dai trial clinici alla pratica reale

Evoluzione delle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo nel corso della vita ed implicazioni pratiche

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è un'encefalopatia epilettica rara e severa, caratterizzata dalla comparsa di crisi farmaco-resistenti. Il suo inquadramento preciso rappresenta il fondamento di una tempestiva diagnosi e di una corretta gestione. Su questo aspetto, tenendo anche conto della recente disponibilità di nuove terapie sindrome-specifiche efficaci, è stata svolta, nell'ambito del congresso, una relazione dal titolo "Evoluzione delle DEE nel corso della vita ed implicazioni pratiche" da parte della prof.ssa Antonietta Coppola del Centro Epilessia Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli di cui di seguito riportiamo i punti principali.

Difficoltà di classificazione diagnostica

La Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è una forma di epilessia farmaco-resistente che si mantiene tale lungo tutta la vita. Sebbene il tipo di crisi epilettiche possa modificarsi, la resistenza ai farmaci rimane una caratteristica costante [1]. Nella fase adulta, le crisi toniche tendono a concentrarsi prevalentemente nel sonno, rendendo più complesso il monitoraggio mediante esami elettroencefalografici notturni. La maggiore frequenza notturna si contrappone all'evidenza tipica dell'infanzia, in cui le crisi si manifestano soprattutto come diurne [2].

Nel tempo, si osserva una progressiva riduzione sia degli stati di male con assenze sia delle crisi di assenza atipiche, con conseguenti modifiche nei tracciati EEG. Questo porta a difficoltà



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 06' 26"

Diagnosi e trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut nell'adulto: l'importanza di nuovi strumenti e terapie

Prof.ssa Antonietta Coppola

La sindrome di Lennox-Gastaut è un'encefalopatia epilettica dello sviluppo con esordio infantile, ma spesso sottodiagnosticata in età adulta. Ne abbiamo parlato con la prof.ssa Antonietta Coppola durante il 48° Congresso della LICE. La diagnosi si basa su criteri clinici ed EEG, ma nell'adulto molti elementi tipici possono mancare. In aiuto arriva il tool REST-LGS, utile per riconoscere forme incomplete. Tra le nuove terapie, il cannabidiolo mostra efficacia non solo sulle crisi, ma anche su aspetti cognitivi e comportamentali.

di classificazione diagnostica, poiché un paziente potrebbe soddisfare pienamente i criteri diagnostici dell'International League Against Epilepsy (ILAE) per LGS in un periodo della vita, e non rispettarli affatto in un'altra fase. Ciò rende critica la fase di transizione tra servizi pediatrici e adulti, dove il passaggio di informazioni cliniche dettagliate è essenziale per evitare errori di classificazione diagnostica o terapeutica [3].

Comorbidità e impatto della malattia nel tempo

Tra le principali conseguenze della LGS vi sono le disabilità cognitive, che si manifestano precocemente, subito dopo l'esordio delle crisi epilettiche, e tendono a peggiorare progressivamente. Entro i primi cinque anni, si osserva un calo significativo del quoziente intellettivo. Successivamente, emergono disturbi comportamentali che persistono per tutta la vita, ma che mutano con l'età: nei bambini prevalgono iperattività e opposizione, mentre negli adulti subentrano comorbidità psichiatriche come ansia, depressione e ridotta autostima, con problemi nella gestione della vita quotidiana e nell'inserimento sociale [3].

A questi si associano altri elementi rilevanti: i disturbi del sonno, che possono essere presenti fin dall'infanzia, diventano una costante in età adulta. Le crisi epilettiche, più frequenti durante il sonno, interrompono il riposo notturno, mentre i disturbi del sonno a loro volta aumentano il rischio di crisi. Anche alcuni trattamenti farmacologici contribuiscono a destabilizzare la struttura del sonno, generando un circolo vizioso tra sonno e crisi [3-5].

Quadro neuropsichiatrico e riferimento ai Tand

La LGS presenta numerose manifestazioni neuropsichiatriche che risultano simili a quelle osservate in patologie come il Complesso della Sclerosi Tuberosa. Quest'ultima viene attualmente studiata attraverso l'identificazione dei Tand (Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders), i quali includono sintomi neuropsichiatrici, emotivi, comportamentali e sociali [6].

Trattamento personalizzato e razionale

Nel trattamento della LGS, l'approccio clinico deve fondarsi su una gestione personalizzata, in cui la scelta delle terapie non sia guidata esclusivamente dalle crisi, ma da una valutazione complessiva del paziente: presenza di disabilità intellettiva, comorbidità comportamentali, vulnerabilità cognitive e qualità di vita complessiva, inclusa quella dei caregiver. La complessità della LGS impone dunque una gestione integrata, che consideri l'intero profilo funzionale del paziente, e non solo la riduzione numerica delle crisi [7].

In questo contesto, l'obiettivo non è la libertà dalle crisi, spesso irraggiungibile in questa popolazione, ma il controllo ottimale delle crisi più invalidanti, in particolare quelle associate a caduta, e l'incremento dei giorni liberi da crisi. Questa strategia, che punta a migliorare la stabilità clinica più che l'abolizione assoluta delle crisi, si associa in modo più diretto al benessere globale del paziente. Allo stesso modo, la preservazione o il recupero delle abilità funzionali e cognitive assume un valore clinico prioritario, poiché incide profondamente sul livello di autonomia e sulla sostenibilità dell'intero sistema assistenziale.

Un elemento cardine di questo approccio è la razionalizzazione del carico farmacologico: ogni volta che si introduce una nuova molecola, è necessario valutare la possibilità di ridurre o sospendere una di quelle già in corso, anche in assenza di effetti collaterali evidenti. Questo perché gli effetti cumulativi dei farmaci possono esercitare un impatto subdolo ma progressivo sulla sfera cognitiva, affettiva e comportamentale, in particolare nei pazienti già vulnerabili.

Serve un approccio realmente individualizzato e olistico, capace di bilanciare il controllo delle crisi con il mantenimento della salute cognitiva e comportamentale. Per rendere questo possibile, è urgente sviluppare strumenti di valutazione specifici per la LGS, in grado di monitorare in modo sensibile le funzioni cognitive e il profilo comportamentale. Allo stesso tempo, occorre affinare le misure di connettività cerebrale per comprendere meglio l'impatto terapeutico sulle reti neurali, e promuovere terapie di precisione mirate alle comorbidità più rilevanti. L'obiettivo finale resta il miglioramento concreto della qualità della vita per chi convive con la LGS [7].

Consensus terapeutica sulla LGS

In assenza di linee guida formali, è stata recentemente proposta una consensus terapeutica (**figura 1**), frutto della condivisione di esperienze cliniche tra centri specializzati. Per la prima volta, essa considera in modo sistematico l'opportunità di introdurre precocemente trattamenti non farmacologici, già a partire dal secondo farmaco anti-crisi, al pari delle strategie farmacologiche [8].

Questo rappresenta un cambio di paradigma: interventi come la stimolazione del nervo vago (VNS) o la dieta chetogenica non sono più intesi come opzioni tardive o "di salvataggio", ma come componenti strutturali del piano terapeutico, da valutare tempestivamente, specialmente nei pazienti con profilo evolutivo severo. Ciò permette di ridurre il tempo d'esposizione a politerapie potenzialmente dannose, preservare competenze residue e migliorare la stabilità neurocomportamentale.

La consensus propone inoltre un algoritmo farmacologico progressivo, che prevede nelle fasi iniziali l'uso di molecole consolidate (come valproato e clobazam), seguito da un'attenta fase di selezio-

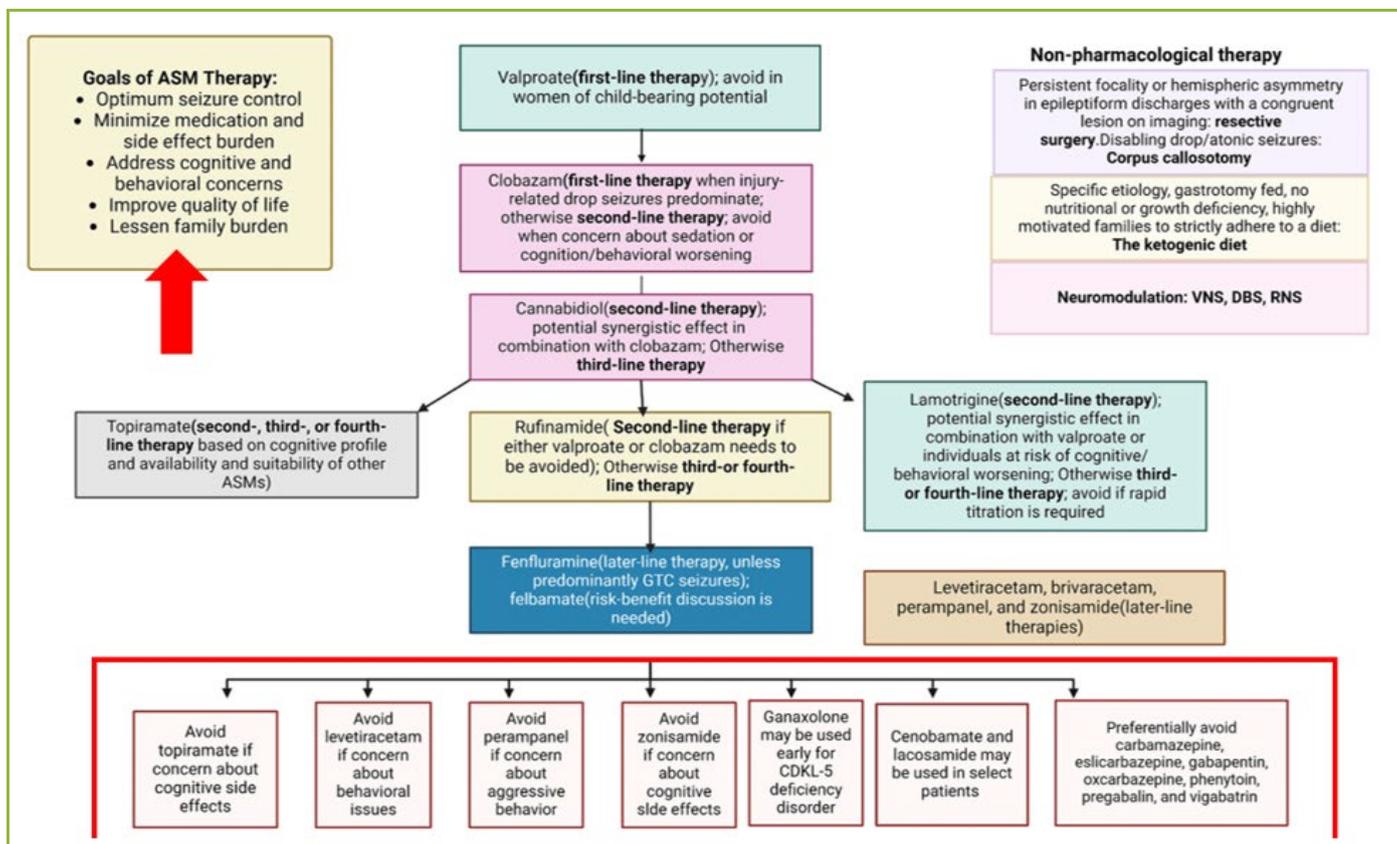


Figura 1 – Approccio terapeutico integrato nella LGS: inclusione precoce dei trattamenti non farmacologici accanto all’algoritmo farmacologico per ottimizzare efficacia clinica e qualità di vita. Fonte: Samanta D, et al. *Epilepsy Behav.* 2025;164:110261.

ne di trattamenti “add-on” – tra cui cannabidiolo, rufinamide, lamotrigina, topiramato e fenfluramina – scelti sulla base del profilo individuale del paziente e del rischio neurocognitivo associato.

Biomarcatori, prognosi e personalizzazione terapeutica

Uno dei limiti attuali nella gestione della LGS è rappresentato dalla mancanza di biomarcatori affidabili, in grado di prevederne l’evoluzione, identificare precocemente i pazienti più vulnerabili o stimare la probabile risposta ai trattamenti. L’elettroencefalogramma, se analizzato attraverso metodiche quantitative che misurano oggettivamente parametri come la frequenza di anomalie epilettiformi, ad esempio complessi punta-onda lenti, potrebbe rappresentare un primo passo verso una maggiore standardizzazione.

Tuttavia, il solo EEG si è rivelato insufficiente: per rispondere alla complessità clinica della LGS è necessario affiancare biomarcatori infiammatori, liquorali, metabolici e, in prospettiva, anche dati derivati dall’analisi del microbiota intestinale. Alcuni di questi sono già utilizzati nel campo delle malattie neurodegenerative o infiammatorie, e il loro impiego nella LGS potrebbe aprire nuovi scenari per la stratificazione prognostica e la medicina personalizzata. Tali strumenti potrebbero inoltre consentire di discriminare sottogruppi di pazienti con traiettorie cliniche differenti, migliorando l’appropriatezza terapeutica (7).

Valutazioni funzionali e trattamenti di mantenimento

La diagnosi tempestiva di LGS rappresenta un nodo centrale nella gestione clinica della malattia, poiché consente di attuare strategie terapeutiche più efficaci e di proteggere precocemente il funzionamento cognitivo e comportamentale del paziente. Per orientare in modo realmente personalizzato le scelte cliniche, è fondamentale affiancare alla valutazione standard una mappatura funzionale individualizzata, basata su osservazioni neuropsicologiche e comportamentali ripetute nel tempo, soprattutto in coincidenza con modifiche terapeutiche [9].

La carenza di strumenti di valutazione validati per disabilità intellettive gravi complica il monitoraggio dell'efficacia clinica, costringendo spesso a basarsi su osservazioni soggettive dei caregiver. In questo contesto, l'adozione precoce e strutturata di trattamenti non farmacologici – come stimolazione del nervo vago, dieta chetogenica e riabilitazione multidisciplinare – può migliorare la stabilità comportamentale, contenere il carico farmacologico e contribuire alla conservazione delle funzioni residue.

Un ulteriore obiettivo è il mantenimento delle autonomie funzionali nel lungo termine: logopedia, fisioterapia e terapia occupazionale non vanno limitate all'età evolutiva, ma proseguite anche in età adulta, con un orientamento alla conservazione delle competenze già acquisite. La transizione dall'età pediatrica all'età adulta costituisce un momento particolarmente delicato, in cui il consolidamento delle autonomie comunicative, motorie e adattive deve diventare una priorità clinica e assistenziale.

Survey BECOME: il cannabidiolo e gli effetti oltre le crisi

La survey BECOME, condotta su caregiver di pazienti con Sindrome di Dravet e Sindrome di Lennox-Gastaut, ha esplorato gli effetti del cannabidiolo su comorbidità o sintomi non direttamente legati all'attività epilettica (“non-seizure outcomes”), a partire da almeno tre mesi di trattamento. Il questionario ha evidenziato miglioramenti clinicamente rilevanti in diversi ambiti funzionali (**figura 2**): attenzione (85%), partecipazione sociale (74%),



Figura 2 - Risultati complessivi della survey BECOME: percentuali di caregiver che hanno riportato un miglioramento in ambiti funzionali non legati alle crisi, tra cui funzioni cognitive, emotive, comunicative, motorie, quotidiane e del sonno.

funzioni cognitive (72%), regolazione emotiva (71%) e autonomia nelle attività quotidiane (68%). Anche la qualità del sonno, il linguaggio e le abilità motorie hanno mostrato effetti benefici in oltre il 60% dei casi.

Pur basandosi su survey somministrate a caregiver, i dati di questo studio suggeriscono che il cannabidiolo può influire positivamente su funzioni neurologiche e comportamentali complesse, al di là del solo controllo delle crisi. Inoltre, la survey ha messo in luce il valore della prospettiva del caregiver, evidenziando una stretta correlazione tra il miglioramento clinico del paziente e il benessere dell'intero nucleo familiare (10).

Riflessione sui criteri diagnostici e proposta di definizione operativa

La LGS è tradizionalmente classificata secondo i criteri ILAE: esordio entro i 18 anni, presenza di crisi multiple (in particolare toniche, atoniche e atipiche di assenza), tipiche anomalie elettroencefalografiche (punta-onda lenta 2–2.5 Hz) e un grado variabile di disabilità intellettiva. Questi criteri, fondamentali in ambito accademico e per la comparabilità dei dati clinici, risultano però spesso di difficile applicazione nella pratica, specie in età adulta o in presenza di documentazione incompleta.

In molti casi, pazienti con un quadro sindromico altamente suggestivo non soddisfano tutti i criteri formali. Con il tempo, elementi distintivi come il pattern EEG tipico possono attenuarsi o non essere più documentabili; l'anamnesi può essere frammentaria; l'esordio delle crisi poco caratterizzato nei primi anni di vita – in particolare nei pazienti istituzionalizzati o seguiti in ambito non specialistico.

Per superare questi limiti, si propone l'adozione di una definizione operativa integrativa che affianchi quella nosologica, basata su una valutazione clinica olistica: tipo e frequenza delle crisi, storia evolutiva, disabilità associate, profilo comportamentale, risposta (o resistenza) ai trattamenti ricevuti. Questo consente di riconoscere pazienti con LGS anche in assenza del pieno rispetto dei criteri ILAE, purché inseriti nel continuum clinico della sindrome.

Il valore di questa definizione è anche terapeutico e pratico: riconoscere precocemente un fenotipo riconducibile alla LGS permette l'accesso a trattamenti autorizzati e strategie mirate, che altrimenti rischierebbero di restare preclusi.

REST-LGS: uno strumento clinico operativo

Il REST-LGS (*Refractory Epilepsy Screening Tool – Lennox-Gastaut*) è uno strumento clinico progettato per supportare l'iden-

tificazione strutturata di pazienti con elevata probabilità di LGS, anche in assenza del pieno soddisfacimento dei criteri ILAE (11). Si compone di otto indicatori, suddivisi in quattro criteri maggiori (tipo di crisi, pattern EEG tipico, disabilità intellettiva, risposta insufficiente ai trattamenti standard) e quattro criteri minori (età d'esordio, comorbidità comportamentali, storia evolutiva compatibile, alterazioni EEG non specifiche).

In uno studio multicentrico condotto in cieco, è stato osservato che i pazienti con diagnosi confermata di LGS soddisfacevano di norma almeno tre criteri maggiori e uno o più minori, mentre quelli con epilessie farmaco-resistenti diverse da LGS ne rispettavano al massimo uno per categoria (**figura 3**).

Il REST-LGS è stato inoltre validato in studi real-world, condotti anche in ambienti non specialistici come contesti residenziali o ambulatori generali, dimostrando una buona applicazione e potere discriminante anche al di fuori dei centri di riferimento (12).

In tali contesti, il tool ha permesso di riconoscere come potenziali LGS numerosi pazienti precedentemente non diagnosticati a causa di anamnesi frammentaria o documentazione EEG incompleta, consentendo loro di accedere a trattamenti specifici approvati per la sindrome. In questa prospettiva, il REST-LGS non è solo uno strumento di screening di supporto, ma anche una leva concreta di equità terapeutica, favorendo una presa in carico più appropriata e l'accesso a risorse dedicate (**figura 4**).



Grazie alla sua rapidità di compilazione, all'assenza di necessità strumentali e all'utilizzabilità anche da parte di non specialisti, il REST-LGS contribuisce a colmare il divario tra classificazione accademica e complessità clinica reale, configurandosi come uno strumento cardine nel riconoscimento sindromico e nella definizione operativa della LGS.

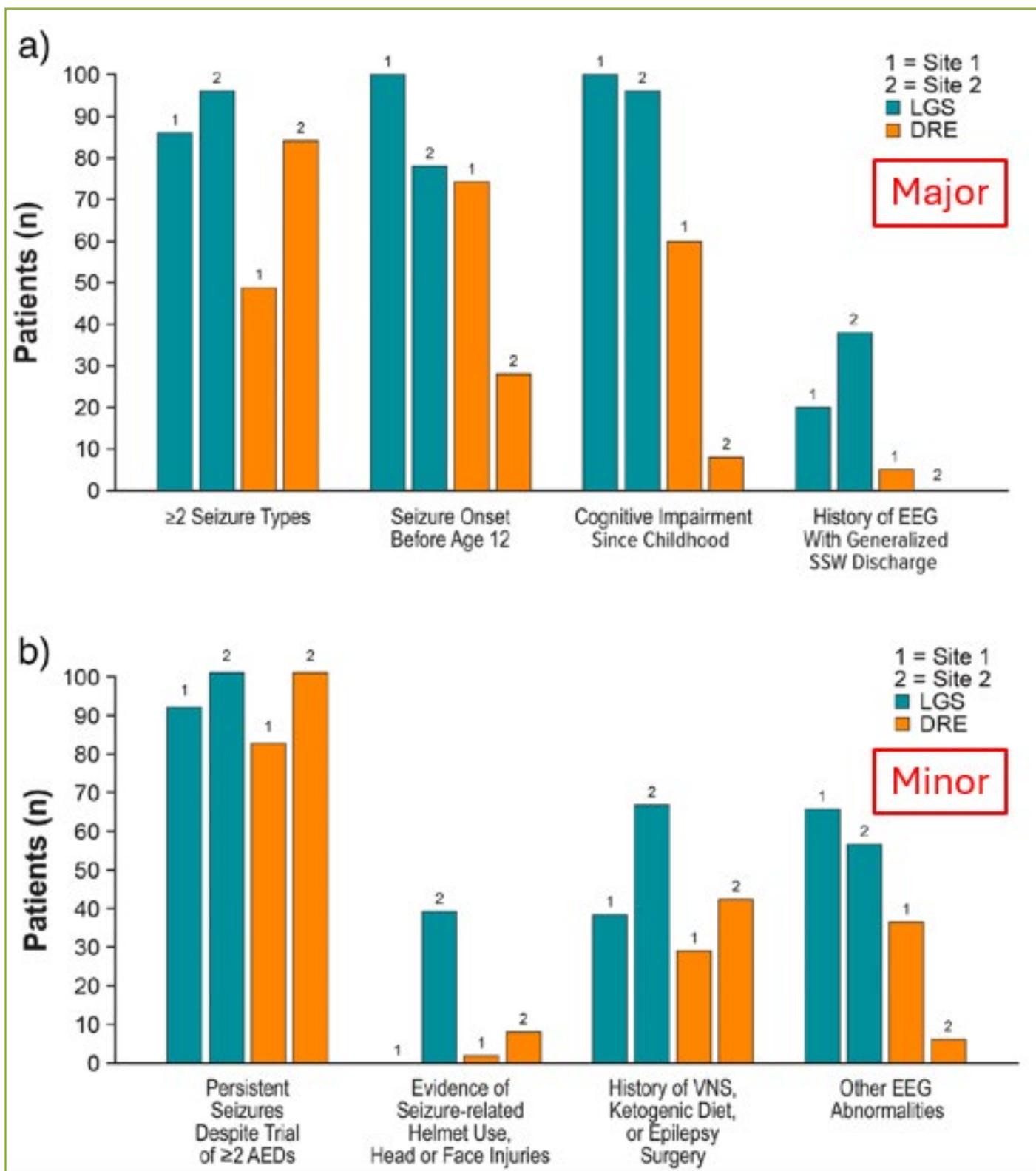


Figura 3 - Validazione clinica dello strumento REST-LGS: distribuzione dei criteri maggiori e minori nei pazienti con Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) e con epilessia farmaco-resistente (DRE) in due diversi centri clinici. I dati evidenziano differenze marcate nella frequenza cumulativa degli indicatori tra i due gruppi, a supporto della capacità discriminante dello strumento. Fonte: Piña-Garza JE, et al. *Epilepsy Behav.* 2019;90:148-153.

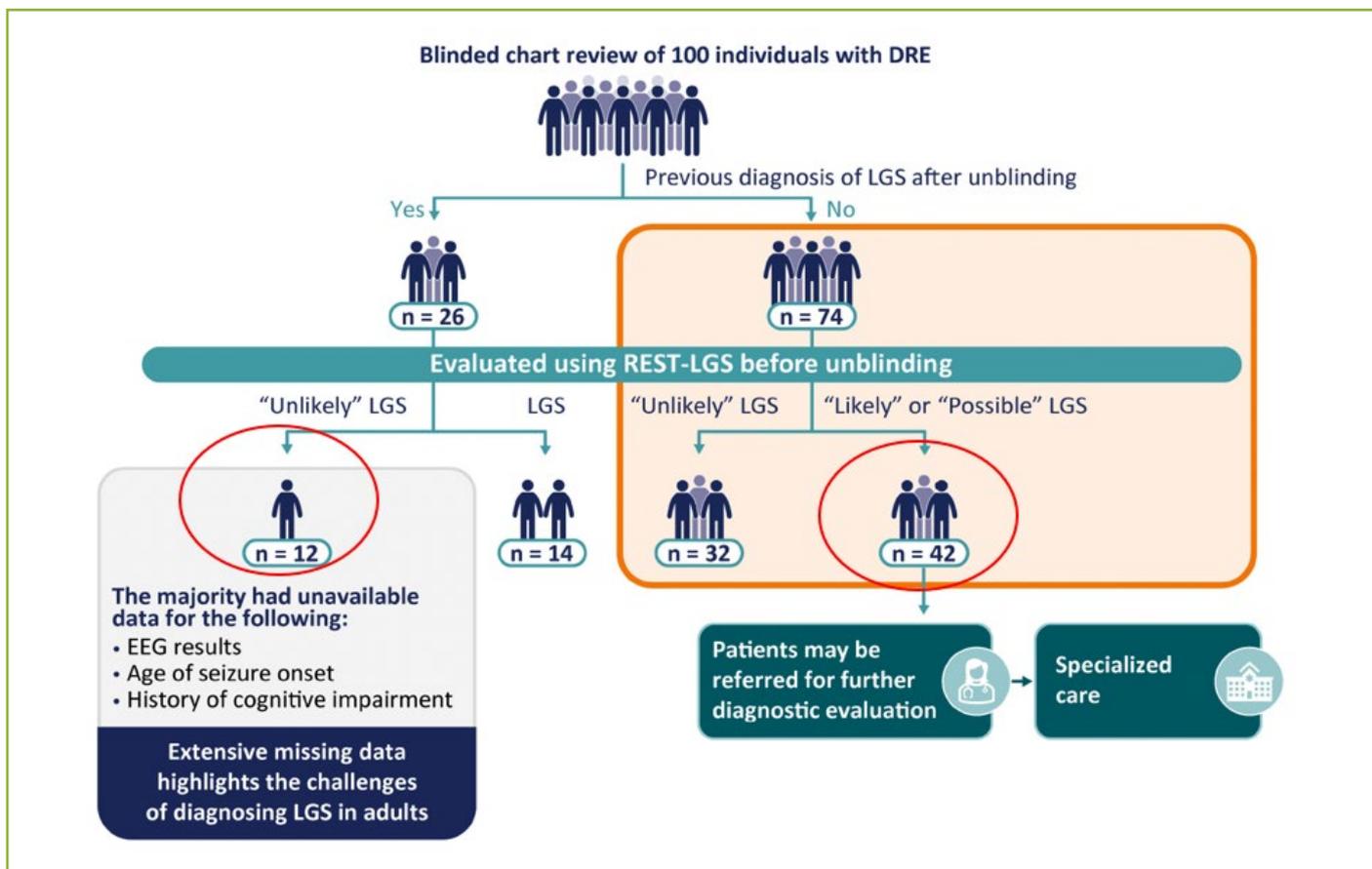


Figura 4 - Validazione real-world dello strumento REST-LGS: risultati di uno screening retrospettivo condotto su 100 adulti con epilessia farmacoresistente che ha evidenziato la capacità del tool di identificare casi di Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) precedentemente non diagnosticati, anche in presenza di dati clinici frammentari. Fonte: Wolf SM, et al. *Epilepsia Open*. 2024;9(4):1277-1286.

I messaggi-chiave

- La definizione operativa affianca i criteri ILAE e consente di riconoscere pazienti LGS anche in assenza di documentazione completa, con impatto clinico e terapeutico diretto.
- Il REST-LGS è uno strumento clinico semplice, accessibile e validato, utile per identificare precocemente forme compatibili con LGS e garantire un accesso equo a trattamenti specifici.
- Il cannabidiolo, secondo la survey BECOME, mostra potenziali benefici su funzioni cognitive, comportamentali e adattive, secondo la percezione dei caregiver, anche oltre il controllo delle crisi.
- Gli obiettivi terapeutici vanno declinati in modo realistico e centrato sul paziente: non soppressione assoluta delle crisi, ma stabilità clinica, preservazione delle funzioni residue e qualità della vita.
- La valutazione del rischio/beneficio deve essere continua, tenendo conto dell'evoluzione naturale della sindrome e delle comorbidità emergenti nel tempo.
- La personalizzazione terapeutica richiede strumenti predittivi: l'attuale assenza di biomarcatori specifici per LGS rappresenta una priorità di ricerca, con attenzione a modelli multimodali già applicati in altri ambiti neurologici.

Bibliografia:

1. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):82-93. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70292-8.
2. Ferlazzo E, Nikanorova M, Italiano D, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. *Epilepsy Res.* 2010;89(2-3):271-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.01.012.
3. Kerr M, Kluger G, Philip S. Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord.* 2011;13 Suppl 1:S15-26. doi: 10.1684/epd.2011.0409.
4. Kim DW, Jung KY, Chu K, et al. Localization value of seizure semiology analyzed by the conditional inference tree method. *Epilepsy Res.* 2015;115:81-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.05.012.
5. Vignoli A, Oggioni G, De Maria G, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: Long-term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures. *Epilepsy Behav.* 2017;77:73-78. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.09.006.
6. de Vries PJ, Heunis TM, Vanclooster S, et al. International consensus recommendations for the identification and treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *J Neurodev Disord.* 2023;15(1):32. doi: 10.1186/s11689-023-09500-1.
7. Auvin S, Arzimanoglou A, Falip M, Striano P, Cross JH. Refining management strategies for Lennox-Gastaut syndrome: Updated algorithms and practical approaches. *Epilepsia Open.* 2025;10(1):85-106. doi: 10.1002/epi4.13075.
8. Samanta D, Bhalla S, Bhatia S, et al. Antiseizure medications for Lennox-Gastaut Syndrome: Comprehensive review and proposed consensus treatment algorithm. *Epilepsy Behav.* 2025;164:110261. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.110261.
9. Samanta D. Cognitive and behavioral impact of antiseizure medications, neuromodulation, ketogenic diet, and surgery in Lennox-Gastaut syndrome: A comprehensive review. *Epilepsy Behav.* 2025;164:110272. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110272.
10. Berg AT, Dixon-Salazar T, Meskis MA, et al. Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Res.* 2024;200:107280. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107280.
11. Piña-Garza JE, Boyce D, Tworek DM, et al. The refractory epilepsy screening tool for Lennox-Gastaut syndrome (REST-LGS). *Epilepsy Behav.* 2019;90:148-153. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.11.016.
12. Wolf SM, Boyce D, Peña P, et al. Real-world use of the updated refractory epilepsy screening tool for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia Open.* 2024;9(4):1277-1286. doi: 10.1002/epi4.12952.

Multimodalità farmacologica del cannabidiolo: una potenziale risposta ai molteplici bisogni clinici

Tra le risorse farmacologiche disponibili nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut si è inserita, negli ultimi anni, quella dei cannabinoidi, non solo per la capacità di ridurre significativamente la frequenza delle crisi epilettiformi ma anche per una serie di effetti complementari che, in ultima analisi, permettono al paziente di conseguire una migliore qualità di vita. Il prof. Emilio Russo, professore ordinario di Farmacologia Università Magna Grecia di Catanzaro ha approfondito questi temi in un relazione dal titolo "Multimodalità farmacologica del CBD: una potenziale risposta ai molteplici bisogni clinici" ponendo in stretta correlazione l'attività neurofarmacologica del cannabidiolo con la numerosità di target recettoriali con differenti funzioni.

L'attuale situazione normativa

I cannabinoidi costituiscono una grande famiglia suddivisa in tre sottogruppi: i fitocannabinoidi, derivati dalle piante di cannabis; gli endocannabinoidi, prodotti fisiologicamente dall'organismo; le molecole sintetiche, ottenute artificialmente in laboratorio. Nonostante questa distinzione sia consolidata, permane una confusione normativa: si ritiene ancora che il cannabidiolo (CBD) sia considerato una sostanza stupefacente se estratto dalla pianta, ma non lo sarebbe se sintetizzato in laboratorio. Questa posizione è paradossale, assimilabile all'idea che il vino prodotto dall'uva sia stupefacente, mentre l'etanolo sintetico no.

In Sudamerica è stata identificata una pianta non appartenente alla cannabis che produce cannabidiolo (1). Non derivando dalla cannabis, la sostanza non risulta tecnicamente classificata come stupefacente, pur avendo la medesima struttura molecolare. A conferma della difficoltà di collocare a livello normativo gli estratti a base di CBD, è stata recentemente emessa una nuova sospensione del TAR Lazio che stabilisce, almeno temporaneamente, che il farmaco a base di CBD altamente purificato indicato per le sindromi Lennox Gastaut, Dravet e Complesso della Sclerosi Tuberosa, non sia da considerarsi una sostanza stupefacente.

Oltre il controllo delle crisi

Il meccanismo d'azione del cannabidiolo può essere utilizzato come punto di partenza per esplorare e capire come e se questa molecola possa avere effetti ulteriori rispetto a quelli antiepilettici già documentati e approvati. L'obiettivo è capire se tali meccanismi possano contribuire a spiegare riscontri clinici osservati in contesti specifici come le sindromi epilettiche per le quali il farmaco è approvato. Si tratta di un tema attuale su cui è disponibile una crescente quantità di dati rilevanti (2).

Inizialmente, l'attenzione si è concentrata sull'effetto del cannabidiolo sulle crisi epilettiche. I tre meccanismi principali associati all'azione antiepilettica sono: il blocco del recettore GPR55 (meccanismo che verrà approfondito nella sezione dedicata alla sua azione intracellulare e alle implicazioni terapeutiche), la desensibilizzazione del canale ionico TRPV1 e l'inibizione del re-uptake dell'adenosina – uno stabilizzatore dei potenziali di membrana che riduce l'eccitabilità neuronale (**figura 1**).

Pur essendo nota da circa un secolo e ampiamente studiata, la molecola presenta numerosi altri meccanismi di azione, tra cui interazioni con recettori della serotonina, della dopamina e con diversi canali ionici. L'esperienza clinica ha evidenziato che il beneficio terapeutico del cannabidiolo non si limita al controllo delle crisi: vi sono pazienti che, pur continuando a manifestare eventi critici, riferiscono un miglioramento generale della qualità della vita.

Questa osservazione è stata confermata da uno studio multicentrico italiano: a dodici mesi, alcuni pazienti continuavano ad assumere il farmaco nonostante l'assenza di un'evidente riduzione delle crisi ed un dosaggio adeguato. Questo dato suggerisce che l'efficacia clinica del cannabidiolo possa andare oltre la sua azione antiepilettica (3).

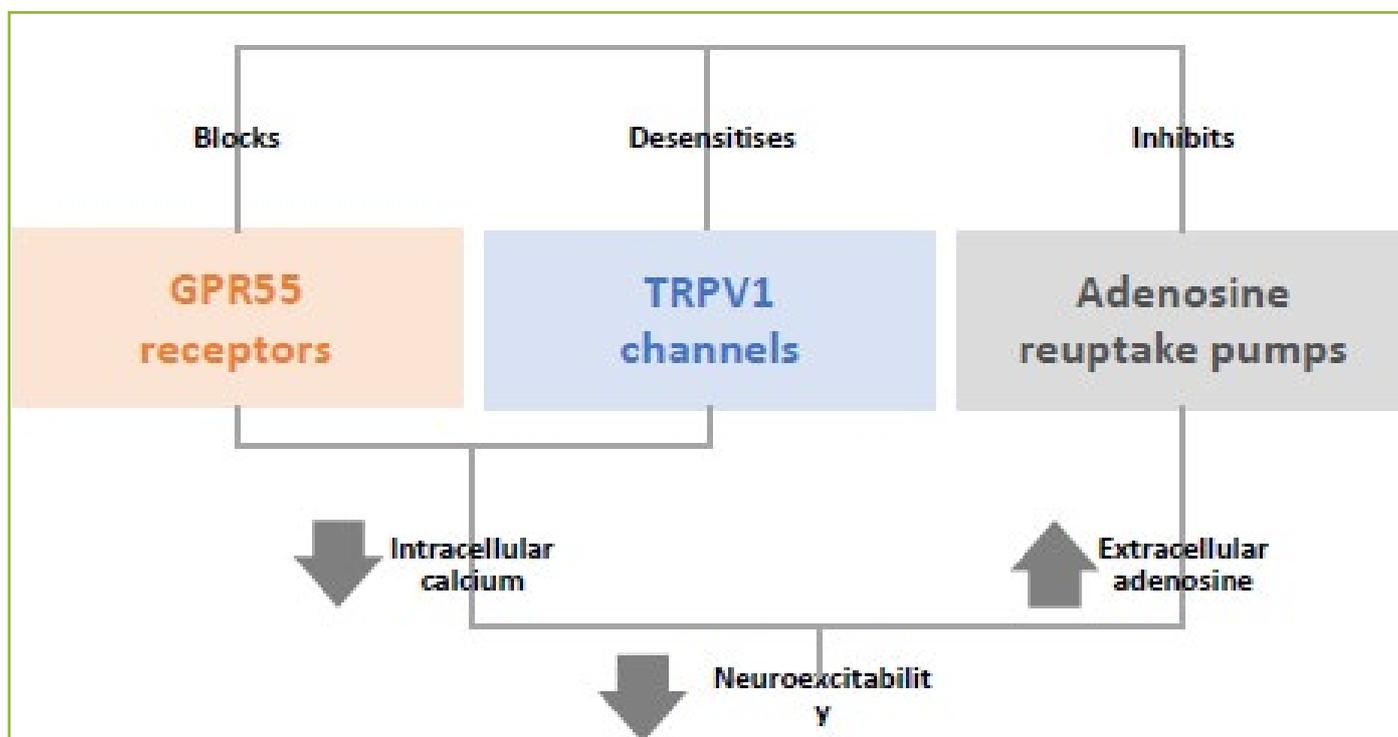


Figura 1 – I tre meccanismi principali associati all'azione anticonvulsivante e antiepilettica mediati dai recettori del cannabidiolo: il blocco del recettore GPR55, la desensibilizzazione del canale ionico TRPV1 e l'inibizione del reuptake dell'adenosina. Fonte: Modificata da "Frontiers in Pharmacology".

Molteplicità di target

La presenza di numerosi meccanismi d'azione nel cannabidiolo e in molecole simili richiede un'attenta valutazione del substrato patologico su cui la molecola viene impiegata (**figura 2**).

Un meccanismo risulta tanto più rilevante quanto più è coerente con le caratteristiche cliniche del paziente. Non tutti i meccanismi sono applicabili o tollerabili in ogni caso, ma disporre di una molecola con più target rappresenta un'opportunità terapeutica importante, anche in termini di tollerabilità [4].

Particolare interesse è rivolto al recettore GPR55, uno dei recettori orfani accoppiati a proteine G nel sistema nervoso centrale. Non è stato ancora identificato il suo ligando endogeno, ma è stato dimostrato che vi si legano il cannabidiolo e altre molecole. Molecole sperimentali disponibili consentono oggi di approfondire gli effetti cerebrali del recettore. A livello intracellulare, GPR55 attiva una cascata di segnali: fosforilazione di substrati tramite proteinchinasi C, mobilitazione del calcio dal reticolo endoplasmatico, regolazione dei livelli di calcio intracellulare, attivazione della via PI3K-AKT e di altre chinasi intracellulari. Si configura così un meccanismo complesso con un ampio potenziale terapeutico [5].

Questi meccanismi, oltre al loro interesse in ambito neurologico, risultano rilevanti anche in oncologia, dove le chinasi sono frequentemente coinvolte nella proliferazione tumorale. Nel sistema nervoso centrale, le vie attivate da GPR55 convergono nella modulazione dell'infiammazione e nella riduzione dello stress ossidativo a livello cellulare.

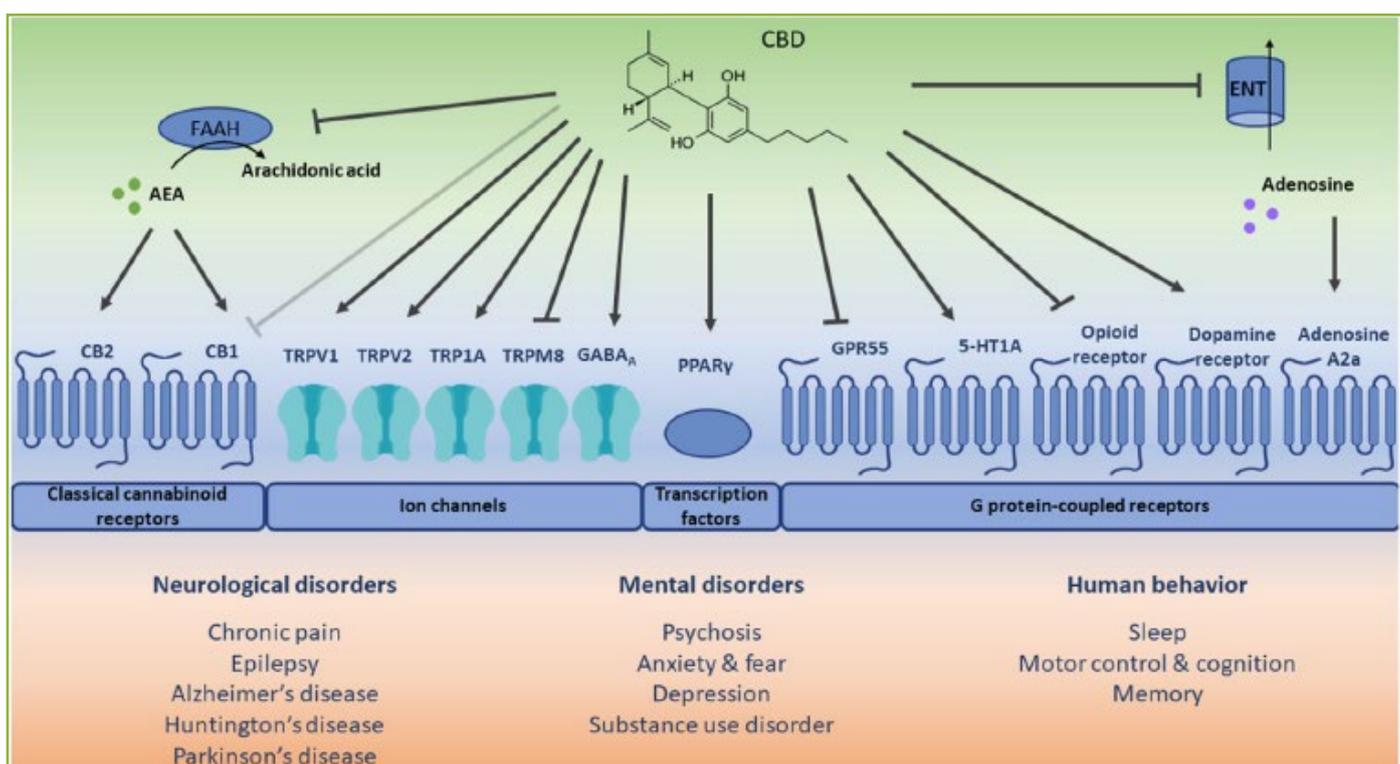


Figura 2 – Rappresentazione schematica dei principali target molecolari del cannabidiolo in diverse condizioni patologiche. Fonte: Modificata da "Frontiers in Pharmacology".

Infiammazione ed eccitabilità neuronale

La neuroinfiammazione è un meccanismo patogenetico comune a numerose condizioni neurologiche e psichiatriche, inclusa l'epilessia. Non esistono patologie del sistema nervoso centrale in cui non emerga, almeno in parte, un'attivazione infiammatoria. Sebbene la neuroinfiammazione venga descritta in modo simile in disturbi diversi – autismo, ADHD, depressione, Alzheimer, Parkinson – i quadri clinici risultano estremamente eterogenei, e resta da chiarire il nesso tra le cause e le manifestazioni. Tuttavia, esistono solide ipotesi a sostegno del suo impatto sul funzionamento cerebrale, e intervenire su questo meccanismo potrebbe produrre benefici significativi, indipendentemente dalla patologia di partenza [5-11].

Uno dei target coinvolti nella modulazione dell'eccitabilità neuronale è il recettore GPR55. Studi preclinici condotti su modelli animali con encefalopatia epatica minima (EHM) hanno evidenziato un'alterazione del bilancio eccitatorio/inibitorio, che può essere riequilibrata attraverso l'attivazione del recettore GPR55 da parte del cannabidiolo o di molecole selettive.

GPR55, localizzato principalmente in sede presinaptica, regola il rilascio dei neurotrasmettitori e contribuisce all'omeostasi sinaptica. Il cannabidiolo esercita un effetto diretto su questo recettore, riequilibrando il rapporto GABA/glutammato. Effetti analoghi sono stati osservati anche con molecole antagoniste del GPR55, confermando il suo ruolo nella modulazione della trasmissione sinaptica [12].

Il ripristino dell'equilibrio sinaptico si riflette in un miglioramento di parametri comportamentali: sociabilità, funzioni cognitive e profilo ansioso-depressivo. Sebbene la trasposizione



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 07' 05"

Cannabidiolo: una nuova frontiera nel trattamento dell'encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche

Prof. Emilio Russo

Il cannabidiolo è un farmaco con meccanismo d'azione multimodale, efficace nella riduzione della frequenza e gravità delle crisi epilettiche nelle encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche. Agisce su diversi recettori e canali ionici e può essere efficace anche disturbi comportamentali, ansia, sonno e funzioni cognitive, come emerso al 48° Congresso Nazionale LICE. Ne abbiamo parlato con il prof. Emilio Russo.

del concetto di depressione nei modelli preclinici presenti inevitabili limitazioni metodologiche e interpretative, i dati dimostrano un beneficio chiaro e riproducibile. Questi effetti sono verosimilmente riconducibili all'interazione tra GPR55, infiammazione e rilascio dei neurotrasmettitori.

Il ruolo dell'inibizione di mTOR

Negli ultimi anni, sono emersi dati sempre più consistenti a supporto del potenziale anti-neuroinfiammatorio del cannabidiolo. Studi recenti mostrano che il CBD è in grado di inibire indirettamente il pathway di mTOR – coinvolto nella regolazione di molteplici processi cellulari, inclusi la crescita, la proliferazione e la risposta infiammatoria. L'inibizione di mTOR consente di riequilibrare pathway iperattivi che, nei modelli animali, sono stati associati ad alterazioni comportamentali [13].

Farmaci che inibiscono il sistema mTOR hanno mostrato la capacità di modulare il comportamento, verosimilmente attraverso la regolazione dell'infiammazione cerebrale. Questo è particolarmente evidente in patologie come la sclerosi tuberosa, in cui mTOR rappresenta un nodo centrale della patogenesi [14–16]. Secondo l'approccio teorico dell'“ombrello” TAND (TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders), tale patologia deriva da un malfunzionamento globale che coinvolge sia i neuroni sia le cellule gliali, contribuendo alla comparsa di crisi epilettiche e di un ampio spettro di sintomi cognitivi e psichiatrici [17]. **(figura 3)**.

Pertanto, l'azione del cannabidiolo su mTOR rafforza l'ipotesi di un impatto positivo non solo sul piano infiammatorio, ma anche su aspetti psichiatrici e comportamentali.

Impatto sulle vie serotoninergiche

Un altro meccanismo di rilievo è legato al recettore 5-HT_{1A}, uno dei target noti del cannabidiolo. Questo recettore, appartenente alla famiglia dei recettori della serotonina, rappresenta una sfida per i farmacologi, poiché presenta numerosi sottotipi distribuiti diffusamente nel cervello, sia come autorecettori sia come recettori postsinaptici. Sono interconnessi, modulano diverse funzioni e si influenzano reciprocamente [18,19].

La serotonina è coinvolta in migliaia di processi cerebrali e agisce come modulatore di altri sistemi, dialogando con dopamina, noradrenalina e glutammato. L'alterazione del recettore 5-HT_{1A} è stata riscontrata nella depressione maggiore, con variazioni specifiche nelle diverse aree cerebrali. Tali alterazioni concorrono alla formazione del quadro sintomatologico [20].

Il cannabidiolo è considerato un agonista di questo recettore, anche se non è stato ancora chiarito se agisca in modo diretto o allosterico. In ogni caso, la sua attività su 5-HT_{1A} assume rilevanza clinica, data l'ampia distribuzione del recettore in aree

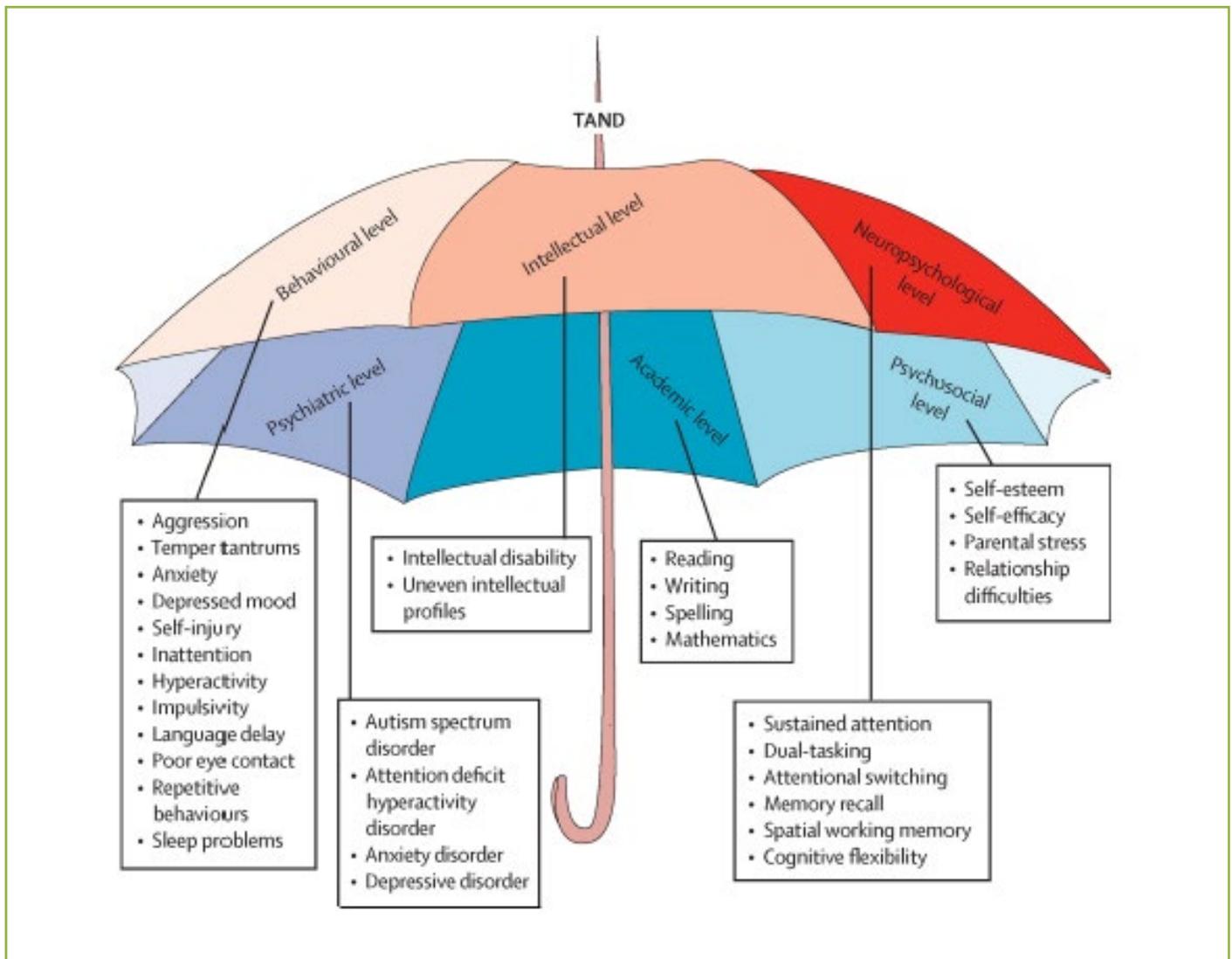


Figura 3 – Approccio a “ombrello” per i disturbi neuropsichiatrici associati alla sclerosi tuberosa. Il cannabidiolo, attraverso l’inibizione di mTOR, rafforza l’ipotesi di un impatto positivo sull’inflammatione e un ampio spettro di sintomi cognitivi e psichiatrici. Fonte: Curatolo P. et al. Lancet Neurol. 2015.

coinvolte nei processi cognitivi e comportamentali: ippocampo, corteccia prefrontale, amigdala, nuclei del rafe [21].

Di conseguenza, il recettore è implicato in disturbi come depressione, ansia e schizofrenia. La serotonina ha anche effetti sul sistema motorio, innervando aree come il cervelletto e lo striato, dove il recettore 5-HT_{1A} è coinvolto nella modulazione delle discinesie. Questo spiega il potenziale impatto motorio di alcuni farmaci agonisti su 5-HT_{1A} [22].

Tra questi, il buspirone – farmaco ansiolitico più noto negli Stati Uniti – agisce direttamente su 5-HT_{1A}. Anche gli agonisti parziali della dopamina, come aripiprazolo, cariprazina e brexpiprazolo, presentano una significativa attività su questo recettore. Pur essendo classificati come antipsicotici, il loro impiego è ormai esteso a molte condizioni psichiatriche al di fuori delle psicosi, evidenziando la rilevanza del recettore 5-HT_{1A} in diversi ambiti clinici [22].

Recettori PPAR e canale TRPV1: impatto neurobiologico

I recettori PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) costituiscono una famiglia di tre sottotipi, inizialmente studiati per il loro ruolo nel metabolismo lipidico e nel diabete. Successivamente, è stato dimostrato che sono presenti anche nel cervello, dove regolano la risposta infiammatoria e altri processi biologici rilevanti. L'interesse scientifico verso questi recettori è crescente, con implicazioni potenzialmente significative per la neurobiologia [23].

Uno dei target del cannabidiolo è il canale ionico TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), recettore della capsaicina. Questo canale non è selettivo: consente il passaggio di calcio, sodio e potassio. Il cannabidiolo, così come altre molecole, si lega a TRPV1 provocando un'attivazione transitoria, seguita da una desensibilizzazione, che rende il canale non attivabile. Si comporta quindi come un antagonista funzionale [24].

Potenziale terapeutico e prospettive cliniche

Il cannabidiolo è una molecola dotata di indicazioni terapeutiche riconosciute ed è disponibile in commercio. Proprio questa disponibilità ha permesso l'avvio di numerosi studi, compresi trial randomizzati controllati e ricerche osservative. È importante sottolineare che il CBD non è brevettabile in sé, ma è brevettabile il suo uso terapeutico. Di conseguenza, chiunque può condurre studi clinici sul cannabidiolo, il che favorisce un'ampia produzione scientifica.

Tra le evidenze disponibili, spiccano quelle relative all'uso del CBD per il trattamento dell'epilessia, confermate da studi randomizzati controllati. Esistono anche dati significativi in ambito



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 04' 11"

Lennox-Gastaut: in età adulta diagnosi complessa, utili nuovi farmaci come il cannabidiolo

Dott.ssa Valentina Chiesa

La gestione delle encefalopatie epilettiche nello sviluppo, come la sindrome di Lennox-Gastaut, resta complessa, soprattutto in età adulta. La diagnosi è ostacolata da documentazione incompleta e manifestazioni cliniche atipiche. La dott.ssa Valentina Chiesa, al Congresso LICE, sottolinea l'importanza di nuovi farmaci come il cannabidiolo anche per le comorbidità.

psichiatrico – pur non ancora estesi a livello registrativo – che suggeriscono un potenziale impatto del cannabidiolo nella schizofrenia, nella depressione e nell’ansia. Questi risultati confermano che i meccanismi d’azione osservati hanno una traduzione clinica concreta [25].

Altri ambiti emergenti includono l’oncologia, dove l’effetto antiproliferativo osservato in vitro e in modelli sperimentali apre ipotesi applicative in contesti diversi. Si tratta di un mondo ricco di prospettive ancora da esplorare [25]. **[figura 4]**

Un’analogia emblematica è quella tra il cannabidiolo e la ketamina: quando quest’ultima è stata introdotta in psichiatria come antidepressivo, è emersa una pluralità di interpretazioni del suo utilizzo, che differivano a seconda dello specialista [26].

Anche il cannabidiolo presenta caratteristiche che lo rendono rilevante per molteplici ambiti clinici: ogni specialista può cogliere un aspetto diverso della sua azione, e solo un approccio condiviso consente di apprezzarne la portata globale.

Arturo Zenorini

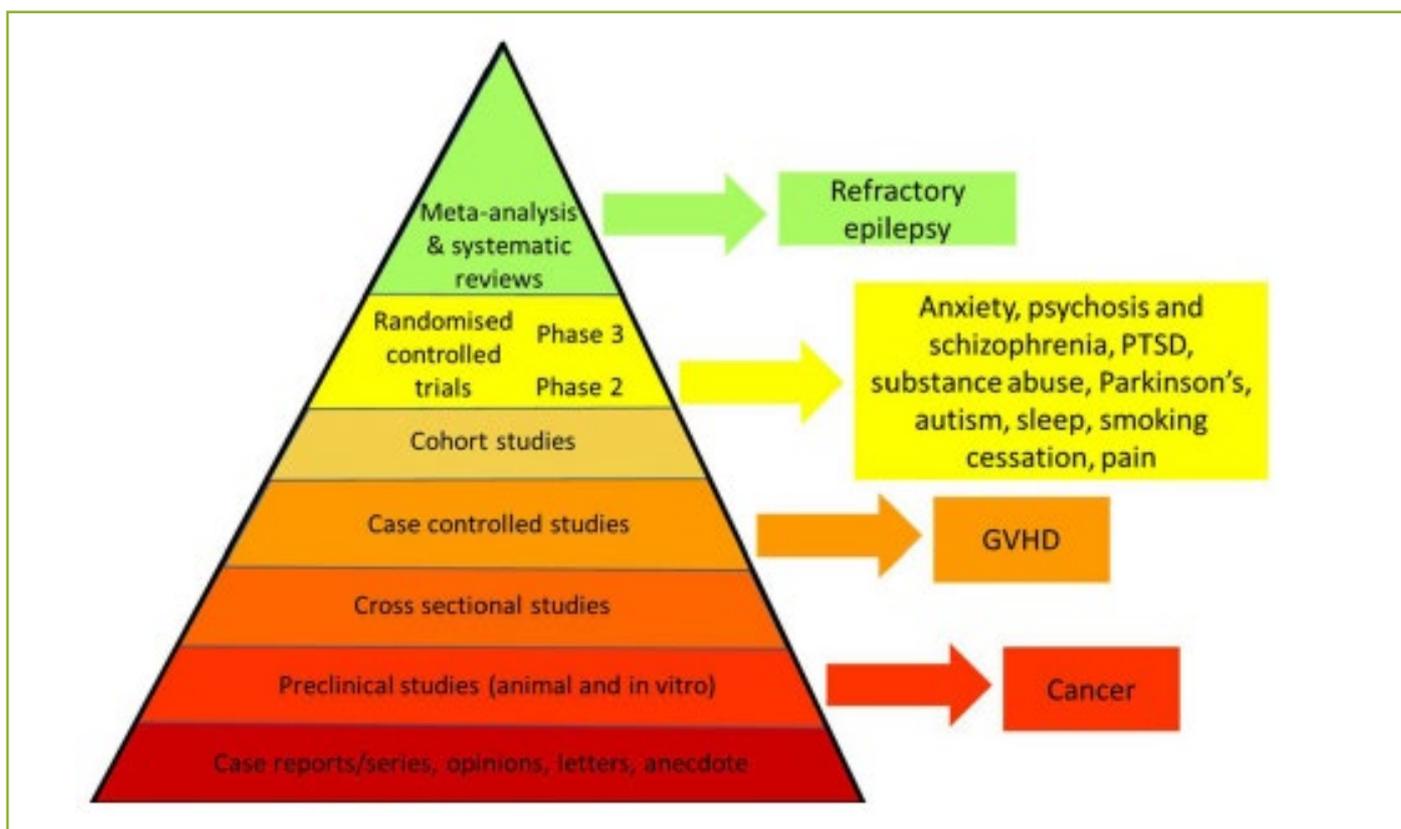


Figura 4 - Evidenza clinica e preclinica sull’uso del cannabidiolo: la piramide mostra il grado di supporto scientifico per il cannabidiolo in diverse condizioni, dal vertice (epilessia refrattaria, meta-analisi) alla base (cancro, studi preclinici). Fonte: O’Sullivan SE, et al. J Cannabis Res. 2023.

Bibliografia:

1. Ribeiro R, da Silva YC, Finotti R, et al. *Trema micranthum* (L.) Blume as a new source of cannabinoids. *Sci Rep.* 2024;14(1):29620. doi: 10.1038/s41598-024-80857-6.
2. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs.* 2022;36(10):1079-1111. doi: 10.1007/s40263-022-00955-9.
3. Iannone LF, Arena G, Battaglia D, et al. Results From an Italian Expanded Access Program on Cannabidiol Treatment in Highly Refractory Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *Front Neurol.* 2021;12:673135. doi: 10.3389/fneur.2021.673135.
4. Del Pozo A, Barker-Haliski M. Cannabidiol reveals a disruptive strategy for 21st century epilepsy drug discovery. *Exp Neurol.* 2023;360:114288. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114288.
5. Apweiler M, Saliba SW, Sun L, et al. Modulation of neuroinflammation and oxidative stress by targeting GPR55 - new approaches in the treatment of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2024;29(12):3779-3788. doi: 10.1038/s41380-024-02614-5.
6. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(8):459-472. doi: 10.1038/s41582-019-0217-x.
7. Bozzi Y. Unraveling white matter alterations in autism: the role of oligodendrocytes, microglia, and neuroinflammation. *Cereb Cortex.* 2025;35(4):bhaf094. doi: 10.1093/cercor/bhaf094.
8. Heneka MT, van der Flier WM, Jessen F, et al. Neuroinflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Immunol.* 2025;25(5):321-352. doi: 10.1038/s41577-024-01104-7.
9. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;182:22-34. doi: 10.1016/j.pbb.2019.05.005.
10. de Deus JL, Maia JM, Soriano RN, et al. Psychedelics in neuroinflammation: Mechanisms and therapeutic potential. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2025;137:111278. doi: 10.1016/j.pnpbp.2025.111278.
11. Zhao K, Zhang Y, Yang S, et al. Neuroinflammation and stress-induced pathophysiology in major depressive disorder: mechanisms and therapeutic implications. *Front Cell Neurosci.* 2025;19:1538026. doi: 10.3389/fncel.2025.
12. Zhang L, Lin C, Zhu J, He Y, Zhan M, Xia X, Yang N, Yang K, Wang B, Zhong Z, Wang Y, Ding W, Yang Y. Restoring prefrontal cortical excitation-inhibition balance with cannabidiol ameliorates neurobehavioral abnormalities in a mouse model of neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology.* 2023 Dec 1;240:109715. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109715.
13. Serra I, Scheldeman C, Bazelat M, et al. Cannabidiol modulates phosphorylated rpS6 signalling in a zebrafish model of Tuberous Sclerosis Complex. *Behav Brain Res.* 2019;363:135-144. doi: 10.1016/j.bbr.2019.01.040.
14. Russo E, Citraro R, Donato G, et al. mTOR inhibition modulates epileptogenesis, seizures and depressive behavior in a genetic rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology.* 2013;69:25-36. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.09.019.
15. Russo E, Leo A, Crupi R, et al. Everolimus improves memory and learning while worsening depressive- and anxiety-like behavior in an animal model of depression. *J Psychiatr Res.* 2016;78:1-10. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.03.008.
16. Koike-Kumagai M, Fujimoto M, Wataya-Kaneda M. Sirolimus relieves seizures and neuropsychiatric symptoms via changes of microglial polarity in tuberous sclerosis complex model mice. *Neuropharmacology.* 2022;218:109203. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109203.
17. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric

aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):733-45. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00069-1.

18. Miao Y, Zhao F, Guan W. A novel insight into the antidepressant effect of cannabidiol: possible involvement of the 5-HT_{1A}, CB₁, GPR55, and PPAR γ receptors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2025;28(2):pyae064. doi: 10.1093/ijnp/pyae064.
19. Albert PR, Vahid-Ansari F. The 5-HT_{1A} receptor: Signaling to behavior. *Biochimie.* 2019;161:34-45. doi: 10.1016/j.biochi.2018.10.015.
20. Hirvonen J, Karlsson H, Kajander J, et al. Decreased brain serotonin 5-HT_{1A} receptor availability in medication-naive patients with major depressive disorder: an in-vivo imaging study using PET and [carbonyl-¹¹C]WAY-100635. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(4):465-76. doi: 10.1017/S1461145707008140.
21. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res.* 2005;30(8):1037-43. doi: 10.1007/s11064-005-6978-1.
22. Giorgioni G, Bonifazi A, Botticelli L, et al. Advances in drug design and therapeutic potential of selective or multitarget 5-HT_{1A} receptor ligands. *Med Res Rev.* 2024;44(6):2640-2706. doi: 10.1002/med.22049.
23. Dey AD, Mannan A, Dhiman S, Singh TG. Unlocking new avenues for neuropsychiatric disease therapy: the emerging potential of Peroxisome proliferator-activated receptors as promising therapeutic targets. *Psychopharmacology* 2024;241(8):1491-1516. doi: 10.1007/s00213-024-06617-6.
24. Hanifa M, Suri M, Singh H, et al. Dual Role of TRPV1 Channels in Cerebral Stroke: An Exploration from a Mechanistic and Therapeutic Perspective. *Mol Neurobiol.* 2024;61(12):10574-10592. doi: 10.1007/s12035-024-04221-5.
25. O'Sullivan SE, Jensen SS, Nikolajsen GN, et al. The therapeutic potential of purified cannabidiol. *J Cannabis Res.* 2023;5(1):21. doi: 10.1186/s42238-023-00186-9.
26. Potter DE, Choudhury M. Ketamine: repurposing and redefining a multifaceted drug. *Drug Discov Today.* 2014;19(12):1848-54. doi: 10.1016/j.drudis.2014.08.017.

Fenfluramina nella sindrome di Lennox-Gastaut: dai trial clinici alla pratica reale

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) rappresenta una delle encefalopatie epilettiche più complesse da trattare. Recenti evidenze cliniche e dati real-world supportano l'efficacia e la sicurezza della fenfluramina (FFA), un farmaco inizialmente approvato per la sindrome di Dravet. Durante il simposio "Embrace the future beyond seizures", all'interno del congresso, la prof.ssa **Simona Lattanzi**, Università Politecnica delle Marche, ha ripercorso i principali risultati ottenuti da studi randomizzati, estensioni open-label e l'esperienza clinica italiana, evidenziando benefici non solo sulla frequenza delle crisi, ma anche su aspetti cognitivi e comportamentali.

Una sfida terapeutica ancora aperta

La LGS è una forma rara e severa di epilessia a esordio infantile, caratterizzata da crisi multiple resistenti ai farmaci, regressione psicomotoria e disturbi comportamentali. L'eterogeneità del quadro clinico e l'elevata refrattarietà ai trattamenti antiepilettici rendono la gestione della LGS particolarmente impegnativa per neurologi e caregiver.

Fenfluramina: un nuovo approccio terapeutico

La fenfluramina, già nota per la sua efficacia nella sindrome di Dravet, è stata recentemente valutata anche nella LGS. Lo studio di fase 3 condotto da Knupp e colleghi (2022) ha dimostrato che FFA è in grado di ridurre in modo significativo le crisi di caduta rispetto al placebo. I tassi di risposta ($\geq 50\%$ di riduzione della frequenza delle crisi) sono stati significativamente superiori nel gruppo trattato con FFA.



Fenfluramina: efficacia confermata nella sindrome di Lennox Gastaut contro le crisi epilettiche e non solo **Prof. Stefano Meletti**

La fenfluramina è un farmaco antiepilettico rimborsato in Italia per la sindrome di Dravet e Lennox-Gastaut. I primi dati real-life confermano l'efficacia già vista nei trial clinici, in particolare nella riduzione delle crisi tonico-cloniche e nella semplificazione della terapia. Ne parla il prof. Stefano Venetti alla 48ª edizione del Congresso NICE.



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 04' 32"

L'estensione open-label ha confermato che i benefici si mantengono nel tempo: i pazienti trattati hanno visto aumentare il numero medio di giorni liberi da crisi da 2 a 7, con un incremento della qualità di vita percepita.

Un'ulteriore conferma arriva da uno studio real-world su 68 pazienti, dove si è osservata una riduzione persistente della frequenza delle crisi e un buon profilo di tollerabilità. La dose media utilizzata è stata di circa 0,5 mg/kg/die, raggiunta con incremento graduale in 2-3 mesi.

Quali crisi rispondono meglio?

Tra le diverse tipologie di crisi epilettiche, le crisi tonico-cloniche generalizzate (GTCS) hanno mostrato la maggiore sensibilità al trattamento con FFA. Questo dato è stato rilevato sia nei trial clinici che negli studi osservazionali, suggerendo un potenziale beneficio selettivo su sottotipi di crisi particolarmente invalidanti.

Sicurezza e tollerabilità: un profilo favorevole

Uno degli aspetti più rilevanti è l'assenza di riscontro di casi di ipertensione polmonare o patologie valvolari cardiache, timori iniziali legati all'impiego storico della fenfluramina. Gli eventi avversi più comuni includono riduzione dell'appetito, affaticamento e sonnolenza, generalmente transitori e gestibili.

Nel lungo termine, circa il 60% dei pazienti in studi real-world ha riferito almeno un evento avverso, ma solo il 6,5% ha sospeso il trattamento per questo motivo.



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 02' 56"

Sindrome di Lennox-Gastaut: efficacia della fenfluramina confermata da studi clinici e real-life **Prof.ssa Simona Lattanzi**

Tra i farmaci oggi disponibili per la sindrome di Lennox-Gastaut si conferma anche la fenfluramina. Durante la 48ª edizione del Congresso LICE, la prof.ssa Simona Lattanzi ha illustrato i risultati dei trial clinici e dei dati real-life: la fenfluramina si dimostra efficace nel controllo delle crisi, migliora la qualità della vita e riduce i disturbi comportamentali.

Effetti oltre le crisi: miglioramento cognitivo e comportamentale

Non meno importante è l'impatto della fenfluramina sulle funzioni esecutive. In uno studio condotto su 57 pazienti tra i 19 e i 35 anni, è stato osservato un miglioramento significativo nelle capacità di iniziativa, monitoraggio e organizzazione quotidiana, senza segni di peggioramento cognitivo. Anche caregiver e medici hanno riportato una percezione positiva del cambiamento clinico nei primi sei mesi di trattamento.

Esperienza italiana: risultati concreti nella pratica clinica

In Italia, 62 pazienti sono stati trattati con FFA in 27 centri. I dati mostrano una riduzione media della frequenza delle crisi "drop" e "non-drop" fino al 60% dopo 12 mesi. Inoltre, i giorni liberi da crisi sono aumentati da 55 a 84 in sei mesi.

Il 72,6% dei pazienti ha proseguito il trattamento, con un terzo che ha potuto ridurre o sospendere altri farmaci anticrisi concomitanti. Le segnalazioni di eventi avversi sono state contenute e in linea con quanto osservato negli studi clinici.

Sindrome di Lennox Gastaut, una patologia da gestire in modo globale

La fenfluramina si sta affermando come un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata per i pazienti con LGS. Oltre alla significativa riduzione della frequenza delle crisi, FFA offre benefici in termini di funzioni cognitive, comportamentali e qualità della vita, come dimostrato sia da studi clinici controllati che dall'esperienza concreta in ambito italiano.

Questi risultati rafforzano la necessità di considerare la LGS non solo come una condizione da "contenere" sul piano sintomatologico, ma come una malattia da gestire in modo globale, valorizzando gli strumenti terapeutici in grado di agire su più livelli della complessità clinica.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

1. Knupp KG, et al. JAMA Neurol. 2022;79:554-64
2. Knupp KG, et al. Epilepsia. 2023;64:139-51
3. Valls Carbó A, et al. Epilepsy Behav. 2024;151:109620
4. Knupp KG, et al. JAMA Neurol. 2022;79:554-64
5. Bishop K, et al. American Academy of Neurology Annual Meeting, April 22-27, 2023, Boston, MA. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000202479>

Sindrome di Lennox-Gastaut: criticità per medici e pazienti

Considerato l'importante concetto di andare oltre il semplice controllo delle crisi epilettiche, abbracciando un futuro che tenga conto della complessità della gestione delle encefalopatie epilettiche e dello spettro di Lennox-Gastaut (LGS), esistono diverse criticità nella gestione dell'LGS che durante il congresso della LICE sono state illustrate dal prof. **Stefano Meletti**, professore associato di Neurologia, Direttore della Struttura di Neurofisiologia dell'Azienda Universitaria di Modena durante il simposio "Embrace the future beyond seizures".

Le principali criticità che i medici affrontano nella gestione clinica dei pazienti con LGS includono:

- 1. La difficoltà diagnostica**, legata alla complessità clinica e alla sovrapposizione con altri quadri neurologici.
- 2. L'inefficacia dei trattamenti**, spesso dovuta alla resistenza ai farmaci antiepilettici tradizionali.
- 3. L'impatto negativo sulla qualità della vita**, che coinvolge tanto i pazienti quanto le famiglie.

Le criticità riferite dai pazienti e dalle famiglie si concentrano su:

- 1. La difficoltà nel controllo delle crisi epilettiche**, che restano spesso frequenti e invalidanti.
- 2. La corretta assunzione dei farmaci**, che può essere complicata dalla politerapia e dagli effetti collaterali.
- 3. Le difficoltà di accesso alle cure**, sia per motivi geografici che organizzativi o economici.

Queste sfide evidenziano l'urgenza di migliorare il **patient journey**, ovvero l'intero percorso di presa in carico del paziente con DEE (encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche) e in particolare con LGS, dalla diagnosi fino alla gestione a lungo termine.

Altre videointerviste



 **CLICCA E GUARDA IL VIDEO** Durata: 04' 59"

Famiglie LGS Italia: rete, supporto e consapevolezza per affrontare la sindrome di Lennox-Gastaut **Katia Santoro**

Le associazioni pazienti sono fondamentali per patologie rare come la sindrome di Lennox-Gastaut. L'associazione Famiglie LGS Italia, guidata da Katia Santoro, lavora su progetti chiave come un registro nazionale, campagne contro il pregiudizio, supporto psicologico alle famiglie e formazione per i professionisti della salute. La rete è la chiave per migliorare assistenza e consapevolezza. Ne abbiamo parlato con Katia Santoro durante la 48^a edizione del congresso nazionale della LICE.



 **CLICCA E GUARDA IL VIDEO** Durata: 04' 24"

SUDEP: è possibile fare prevenzione della morte improvvisa nei pazienti con epilessia?

Dott. Flavio Villani

La SUDEP è la morte improvvisa e inaspettata di una persona con epilessia, spesso legata a crisi tonico-cloniche non controllate, soprattutto durante il sonno. Rara ma grave, può essere prevenuta con un buon controllo delle crisi, l'aderenza alla terapia e l'uso di farmaci mirati. Se ne è discusso alla 48^a edizione del Congresso Nazionale LICE e noi ne abbiamo parlato con il dott. Flavio Villani.



 **CLICCA E GUARDA IL VIDEO** Durata: 04' 00"

Encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche nei nuovi LEA: un traguardo per l'equità delle cure **Isabella Brambilla**

Nel nuovo aggiornamento dei LEA, in attesa di approvazione definitiva, è stato inserito il codice RFG102 per riconoscere le encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche, un traguardo fondamentale per garantire equità di accesso alle cure per le epilessie rare. Il tema è stato al centro anche del 48^o Congresso della LICE, dove si è parlato anche di nuovi approcci multidisciplinari. Ne parliamo con Isabella Brambilla, presidente Dravet Italia onlus.



SCARICA LICE 2024



SCARICA LICE 2023



PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan - www.franbe.it

HANNO REALIZZATO LO SPECIALE



Emilia Vaccaro

Testi, coordinamento editoriale e video



Arturo Zenorini

Testi



Roberta Annicchiarico

Montaggio video

Si ringrazia l'ufficio stampa

 AIM COMMUNICATION

PHARMASTAR★

il Giornale online sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT