

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

*Approcci terapeutici convenzionali e innovativi nelle sindromi di
Dravet e di Lennox-Gastaut: il ruolo del cannabidiolo nell'epilessia
pediatrica farmacoresistente*

Relatore :

Prof.ssa Silvia Fallarini



Firmato digitalmente da Silvia Fallarini
Data: 19.02.2026 15:59:33 CET
Organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI
STUDI DEL PIEMONTE
ORIENTALE/01943490027

Candidata :

Pampuro Gaia Alessandra

SESSIONE STRAORDINARIA

A.A. 2024/2025

*Alla mia famiglia,
che è stata radice, rifugio e spinta.
Ai loro sacrifici e alla loro dedizione
nel rendermi sempre felice.*

*A me stessa,
per non essermi arresa,
per aver creduto in un sogno
anche quando sembrava troppo lontano,
per aver trasformato la paura in forza.*

*A chi mi è rimasto accanto sempre,
nelle ore chiare e in quelle oscure,
ricordandomi che non si arriva mai da soli.*

*“Se non hai ambizioni, vuol dire che vivi i tuoi limiti come le quattro pareti di una galera, pensi
che i tuoi limiti siano fatti per fermarti, ma la verità è che i tuoi limiti sono fatti per essere
superati.”*

Paolo Crepet

ABBREVIAZIONI

2-AG	2- Arachidonoilglicerolo
5-HT	Serotonina
ADHD	Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività
AED	Antiepilettico
ASD	Disturbo dello Spettro Autistico
ASM	Anticonvulsivante
ATL	Lobectomia Temporale Anteriore
ATP	Adenosina Trifosfato
AUC	Area Sotto la Curva
BDZ	Benzodiazepina
BEE	Barriera Ematoencefalica
BRV	Brivaracetam
CACNA1A	Subunità Alfa-1 del Canale del Calcio voltaggio-dipendente
CBD	Cannabidiolo
CBZ	Carbamazepina
CC	Callosotomia del Corpo
CHD2	Protein 2 legante il DNA con Cromodominio Elicasi
CLB	Clobazam
Cmax	Concentrazione Massima

CNB	Cenobamato
CND	Comitato Nazionale per la Politica sulle Droghe
CSS	Comitato Superiore di Sanità
CUX2	Cut Like Homeobox 2
CZP	Clonazepam
DBS	Stimolazione Cerebrale Profonda
DDI	Interazioni Farmacologiche
DM	Decreto Ministeriale
DNM1	Dynamin-1
DPR	Decreto del Presidente della Repubblica
DRE	Epilessia Farmacoresistente
EA	Effetti Avversi
ECS	Sistema Endocannabinoide
EEG	Elettroencefalogramma
EMA	Agenzia Europea per i Medicinali
ENT-1	Trasportatore Nucleosidico Equilibrativo-1
ERK	Chinasi Regolata dai segnali Extracellulari
Es.	Esempio
ESL	Eslicarbamazepina
ETS	Etosuccimide

ex. art.	Ai sensi dell'Articolo
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Fenfluramina
FLB	Febalmato
fMRI	Risonanza Magnetica Funzionale
FOFI	Federazione Ordini Farmacisti Italiani
GABA	Acido Gamma-Amminobutirrico
GABRB3	Gamma-Aminobutyric Acid type A Receptor Subunit Beta3
GBP	Gabapentin
GPCR	Recettore Accoppiato a Proteine G
GPR55	Recettore 55 Accoppiato a Proteine G
HIV	Virus dell'Immunodeficienza Umana
ICI	Imprenditori Canapa Italia
IL	Interleuchina
ILAE	International League Against Epilepsy
IP ₃	Inositolo Trifosfato
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
KD	Dieta Chetogenica
KO	Knock Out

LCM	Lacosamide
LEV	Levetiracetam
LGI1	Leucine Rich Glioma Inactivated 1
LGIT	Dieta a Basso Indice Glicemico
LGS	Sindrome di Lennox-Gastaut
LICE	Lega Italiana Contro l'Epilessia
LPI	Lisofosfatidilinositolo
LTG	Lamotrigina
MAD	Dieta Atkins Modificata
MAPK10	Proteina Chinasi Attivata da Mitogeni 10
mEPSC	Correnti Postsinaptiche Eccitatorie in Miniatura
MS	Ministero della Salute
mTOR	Bersaglio della Rapamicina nei Mammiferi
Nav1.1	Subunità alfa 1 del canale del Sodio Voltaggio-Dipendente
NMDA	N-metil-D-aspartato
OLE	Studio Esteso in Aperto
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OXC	Oxacarbazepina
PB	Fenobarbital
PDS	Paroxysmal Depolarization Shift

PER	Perampanel
PET	Tomografia ad Emissione di Positroni
P-gp	Glicoproteina- P
PHT	Fenitoina
PT	Piano Terapeutico
QD	Una volta al Giorno
RCT	Trial Clinico Randomizzato
Res adhuc integra	Non è stata ancora presa una decisione
Reuptake	Ricaptazione
RFM	Rufinamide
RM	Risonanza Magnetica
RNR	Ricetta Non Ripetibile
RNRL	Ricetta Non Ripetibile Limitativa
RWD	Real World Data
SCN1A	Subunità Alfa 1 del Canale del Sodio Voltaggio-Dipendente
SD	Sindrome di Dravet
SMEI	Epilessia Mioclonica Grave dell'Infanzia
SNC	Sistema Nervoso Centrale
SPECT	Tomografia ad Emissione di un Singolo Fotone
STP	Stiripentolo

SUDEP	Morte Improvvisa e Inattesa in Epilessia
TAR	Tribunale Amministrativo Regionale
TBC	Tubercolosi
TBG	Tiagabina
TL	Lobectomia Temporale
TNF	Fattore di Necrosi Tumorale
TPM	Topiramato
TRPV1	Recettore Vanilloide Potenziale Transitorio-1
TSC	Complesso della Sclerosi Tuberosa
UCS	Ufficio Centrale Stupefacenti
UK	Regno Unito
USA	Stati Uniti d’America
VBG	Vigabatrin
VNS	Stimolazione del Nervo Vago
ZNS	Zonisamide
Δ 9-THC	Δ 9-Tetraidrocannabinidiolo
σ -1	Sigma-1

INDICE

ABBREVIAZIONI.....	3
INTRODUZIONE	12
1. L'EPILESSIA	14
1.1 Etimologia	14
1.2 Definizione moderna dell'epilessia.....	14
1.3 Epidemiologia	16
1.3.1 Prevalenza	16
1.3.2 Incidenza	16
1.4 Classificazione delle crisi epilettiche	17
1.5 Eziologia.....	24
1.6 Diagnosi.....	26
1.7 Fisiopatologia.....	29
1.8 Principi di farmacoterapia	32
2. LA FARMACORESISTENZA IN ETA' PEDIATRICA	36
2.1 Definizione di farmacoresistenza.....	36
2.2 Ipotesi patogenetiche	37
2.3 Epidemiologia	38
2.4 Encefalopatie epilettiche e dello sviluppo: panoramica generale	38
2.4.1 Definizione	38
2.4.2 Eziologia	39
2.4.3 Sintomatologia.....	40
2.4.4 Diagnosi	40
2.4.5 Trattamento	41
2.5 Focus sulle encefalopatie resistenti: forme selezionate.....	43
2.5.1 La sindrome di Lennox-Gastaut	43

2.5.2 Eziologia	43
2.5.3 Epidemiologia	44
2.5.4 Fisiopatologia	44
2.5.5 Manifestazioni cliniche	45
2.5.6 Diagnosi	45
2.5.7 Criteri diagnostici secondo ILAE	46
2.5.8 Terapia farmacologica	47
2.5.9 Gestione non farmacologica	48
2.6 La Sindrome di Dravet: cenni introduttivi.....	49
2.6.1 Epidemiologia	49
2.6.2 Eziologia	50
2.6.3 Presentazione clinica.....	50
2.6.4 Diagnosi	51
2.6.5 Gestione medica	51
2.6.6 Il ruolo della fenfluramina	52
3. L'IMPIEGO CLINICO DELLA CANNABIS NELLA SINDROME DI DRAVET E NELLA SINDROME DI LENNOX-GASTAUT	55
3.1 CBD e THC	55
3.2 Il sistema endocannabinoide	58
3.3 Come agisce il CBD?	59
3.4 Efficacia del CBD in pazienti con Sindrome di Dravet: studi clinici a supporto	61
3.5 Efficacia del CBD in pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut: studi clinici a supporto ..	62
3.6 Profilo di tollerabilità	64
3.7 Epidiolex.....	66
3.8 Quadro normativo	72
3.9 Richiesta di revisione DM 27 giugno 2024	74
CONCLUSIONI.....	76

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	78
RINGRAZIAMENTI.....	94

INTRODUZIONE

L'epilessia è uno dei disturbi neurologici più diffusi a livello mondiale, caratterizzato da ricorrenti manifestazioni improvvise dette "crisi epilettiche", spesso associate a conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali.

Le crisi epilettiche sono l'espressione clinica di un'iperattività anomala a livello neuronale e possono manifestarsi in forme estremamente variabili, rendendo la diagnosi e il trattamento particolarmente complesso.

La maggior parte delle epilessie (oltre il 60% dei casi) esordisce in età infantile, con un impatto significativo sullo sviluppo neuropsicomotorio e sulla qualità di vita del bambino.

Sebbene molti pazienti rispondano in modo efficace ai trattamenti farmacologici convenzionali, una quota non trascurabile sviluppa farmacoresistenza, condizione che comporta una perdita del controllo delle crisi e insufficiente risposta terapeutica, nonostante l'utilizzo appropriato di almeno due antiepilettici ben tollerati. Questo fenomeno riguarda circa il 20% dei casi, rappresentando una delle principali sfide in ambito clinico.

Di fronte all'inefficacia dei trattamenti tradizionali, la ricerca scientifica si è orientata verso strategie terapeutiche alternative, come la dieta chetogenica, la stimolazione vagale e i derivati della cannabis.

Questi ultimi, hanno attirato una crescente attenzione per i potenziali effetti anticonvulsivanti, supportati da studi clinici, su sindromi epilettiche rare farmacoresistenti, come la sindrome di Dravet (SD) e di Lennox-Gastaut (LGS).

In ambito pediatrico, la SD e la LGS, sono tra le forme più complesse e invalidanti di epilessia farmacoresistente.

La SD, frequentemente associata a mutazioni del gene SCN1A, si manifesta nel primo anno di vita dei lattanti con crisi convulsive resistenti, febbrili e non, seguite da crisi di differente tipologia. Si tratta di una forma di epilessia associata a regressione dello sviluppo psicomotorio. La LGS è un'encefalopatia epilettica età-dipendente, ad esordio infantile, caratterizzata da crisi polimorfe, accompagnate da deterioramento cognitivo.

Il trattamento farmacologico standard, basato sull'uso di farmaci come lamotrigina, topiramato, rufinamide e altri, spesso non garantisce un controllo efficace delle crisi e causa effetti collaterali rilevanti. Per tale motivo, negli ultimi anni, sono stati adottati trattamenti alternativi, che mostrano una certa efficacia e sono associati a maggiore tollerabilità.

Tra questi compare il cannabidiolo (CBD), un composto non psicoattivo estratto dalla *Cannabis sativa* che ha mostrato risultati promettenti nella terapia dell'epilessia pediatrica refrattaria. Infatti, ha dimostrato di ridurre in maniera significativa la frequenza delle crisi e il suo effetto è riscontrabile anche nel lungo periodo.

In questo contesto, si inserisce Epidiolex, una soluzione orale a base di CBD purificato, approvato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA), come terapia aggiuntiva, in associazione a clobazam (CLB), per le crisi convulsive associate alla SD e alla LGS, nei pazienti a partire dai 2 anni di età, nei casi in cui la risposta al trattamento standard risulti insufficiente.

Il presente lavoro introduce una visione generale della malattia, prestando particolare attenzione alla condizione di farmacoresistenza. In modo specifico, si approfondiscono la SD e la LGS, esaminando le principali strategie terapeutiche convenzionali e soprattutto, il ruolo emergente del CBD, con particolare riferimento a Epidiolex.

La scelta di approfondire il tema dell'epilessia nasce da una motivazione profondamente personale: convivo con questa patologia sin dall'adolescenza. Tale condizione ha influenzato in modo significativo diversi ambiti della mia vita, dalla quotidianità alle relazioni sociali, dal percorso scolastico alla percezione di me stessa. Ho vissuto in prima persona le difficoltà legate alla gestione della malattia, in particolare nella ricerca di una terapia farmacologica efficace e adeguata alle mie manifestazioni cliniche. Con questo elaborato intendo unire il rigore scientifico all'esperienza personale, con l'obiettivo di contribuire ad una maggiore comprensione delle terapie antiepilettiche e del loro impatto sulla qualità di vita dei pazienti.

1. L'EPILESSIA

1.1 Etimologia

Il termine epilessia ha radici antiche; trae, infatti, origine dalla parola greca “*epilambónein*”, il cui significato letterale è “prendere, afferrare”. Questo termine venne associato alla malattia perché, nelle prime osservazioni, le crisi erano caratterizzate da episodi in cui le facoltà psicofisiche dell'individuo venivano improvvisamente “rapite”. Questa repentina perdita di controllo sulla mente e sul corpo, è rimasta una caratteristica costante per definire l'epilessia nel corso del tempo.^[1]

Il tratto distintivo della patologia, come suggerisce l'etimologia, sono le cosiddette “crisi epilettiche”, episodi anomali e improvvisi della durata di pochi secondi o minuti, durante i quali il comportamento del soggetto cambia drasticamente, con possibile perdita di coscienza, della consapevolezza di se stesso e dell'ambiente che lo circonda.^[2]

1.2 Definizione moderna dell'epilessia

Nel 2005, l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) ha definito l'epilessia come: “una disfunzione cerebrale caratterizzata da una predisposizione prolungata a generare crisi epilettiche e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di questa condizione”.^[3]

L'epilessia viene diagnosticata quando si manifesta almeno una crisi epilettica, ovvero un episodio temporaneo caratterizzato dalla presenza di segni e/o sintomi provocati da un'attività elettrica anomala ed eccessiva, a livello cerebrale.^[3]

Nel 2014, l'ILAE ha proposto la definizione clinico-pratica aggiornata e condivisa a livello internazionale, secondo cui l'epilessia è una patologia neurologica definita da una delle seguenti condizioni:

1. almeno due crisi non provocate (o riflesse) separate da un intervallo di almeno 24 ore;
2. una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di averne altre simile al rischio generale di recidiva ($\geq 60\%$), dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni;
3. diagnosi di una sindrome epilettica.^[4]

Inoltre, è stato introdotto il concetto di epilessia risolta che si applica ai soggetti affetti in passato da una sindrome epilettica età-dipendente, ma che, al momento attuale, hanno superato il limite d'età o in coloro che non hanno avuto crisi negli ultimi 10 anni, in assenza di terapia farmacologica negli ultimi 5 anni. Il termine risoluzione non coincide con il concetto di guarigione o remissione della patologia; si parla di risoluzione quando la persona non mostra più segni della malattia, anche se ciò non esclude la possibilità che possa manifestarsi nuovamente in futuro.^[4]

1.3 Epidemiologia

1.3.1 Prevalenza

La prevalenza globale dell'epilessia attiva è stimata in 6,38 casi ogni 1000 abitanti. Se prendiamo in considerazione la prevalenza nel corso della vita, il valore cresce a 7,60 ogni 1000 abitanti. ^[5,6] Questo parametro può variare sensibilmente in relazione a variabili come l'età o il fattore demografico. In particolare, considerando la prima variabile, nella popolazione anziana si osserva un incremento progressivo con l'avanzare dell'età: nella fascia tra 55 e 64 anni, la prevalenza raggiunge circa 9 casi per 1000 abitanti, aumentando fino a 12 casi circa per 1000 abitanti tra gli 85 e 94 anni. ^[5,7] Anche il fattore demografico incide in maniera significativa: nei paesi a basso reddito la prevalenza tende ad essere più elevata rispetto ai paesi ad alto reddito. ^[5,8] In sintesi, si riscontra una tendenza all'aumento nelle fasce di età più avanzate e nelle popolazioni dei paesi in via di sviluppo. ^[5,7]

In Italia, la prevalenza dell'epilessia è stimata in 7,9 casi ogni 1000 abitanti, con una lieve differenza di genere: 8,1 negli uomini e 7,7 nelle donne per 1000 abitanti. ^[5,9]

1.3.2 Incidenza

Per quanto riguarda l'incidenza a livello mondiale, il tasso si aggira intorno ai 61,44 casi ogni 100.000 persone all'anno ^[5,6] e varia, in maniera significativa, in base al livello del reddito dei paesi, con maggiore incidenza in quelli a medio o basso reddito. ^[5,7] Anche l'età rappresenta un fattore discriminante: nella popolazione over 65 anni, il tasso d'incidenza risulta quasi doppio rispetto ai giovani. ^[5,7]

In Italia, si registrano in media 33,5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti all'anno. Anche in questo caso, la differenza tra i sessi è minima e non statisticamente rilevante: 31,5 nei maschi e 35,5 nelle femmine. ^[5,9]

Confrontando il dato di prevalenza con le stime sulla popolazione italiana fornite dal censimento dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) 2024 ^[5,10] si ottiene un numero complessivo di oltre 500.000 persone affette da epilessia, pari a circa l'1% della popolazione nazionale.

1.4 Classificazione delle crisi epilettiche

Nel 2017, l'ILAE ha introdotto una nuova classificazione delle crisi epilettiche per sostituire la precedente del 1989 ^[11,15], considerata ormai superata.

Il sistema di classificazione, proposto dall'ILAE, si articola su tre livelli:

1. classificazione del tipo di crisi;
2. classificazione del tipo di epilessia;
3. classificazione della sindrome epilettica.

Per diagnosticare la patologia, è necessario considerare l'eziologia, poiché spesso può avere delle implicazioni significative per il trattamento farmacologico. ^[11]

La classificazione dell'epilessia ILAE 2017 è riassunta in Figura 1.

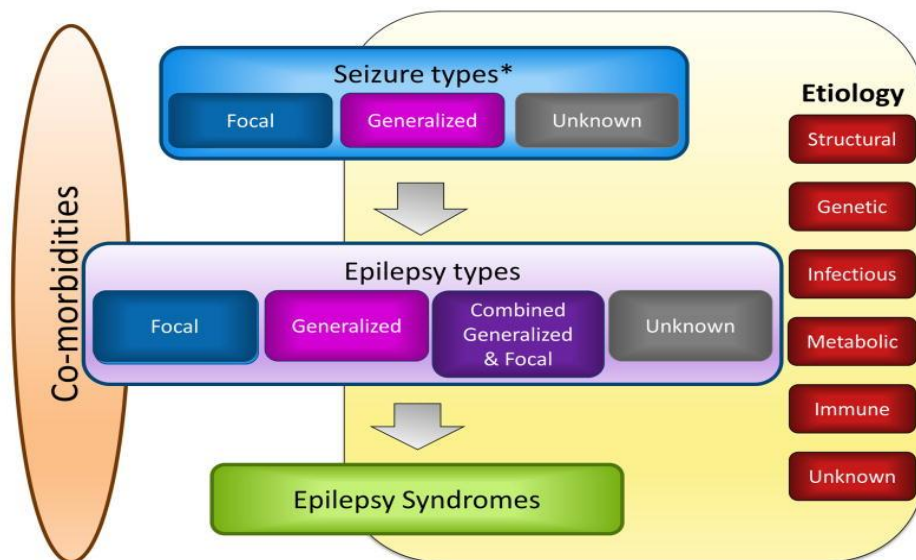


Figura 1. Quadro per la classificazione delle epilessie ILAE 2017. ^[12]

Tratto da Classificazione delle epilessie della lega internazionale contro l'epilessia: documento di posizione della commissione ILAE per la classificazione e la terminologia. Disponibile su: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5386840/#R5>.

1. Classificazione del tipo di crisi (*seizure types*)

L'epilessia viene diagnosticata partendo dal tipo di crisi. Le crisi sono distinte in esordio focale, esordio generalizzato e esordio sconosciuto. ^[13]

In alcune situazioni, la diagnosi può limitarsi alla sola identificazione del tipo di crisi, rappresentando così il massimo grado di accuratezza diagnostica raggiungibile. Questo può accadere quando non si dispone di esami strumentali, come l'elettroencefalogramma (EEG), il monitoraggio video o l'imaging cerebrale. ^[11]

Invece, in altri contesti, la possibilità di una diagnosi più approfondita può essere ostacolata dalla scarsità di informazioni cliniche, ad esempio, nel caso in cui il paziente abbia manifestato un solo episodio epilettico. ^[11]

Nel 2017, l'ILAE ha effettuato una revisione della classificazione operativa dei tipi di crisi, che viene attualmente utilizzata. ^[13] È fondamentale valutare le manifestazioni iniziali per stabilire se la crisi ha esordio focale, generalizzato o sconosciuto (Figura 2).

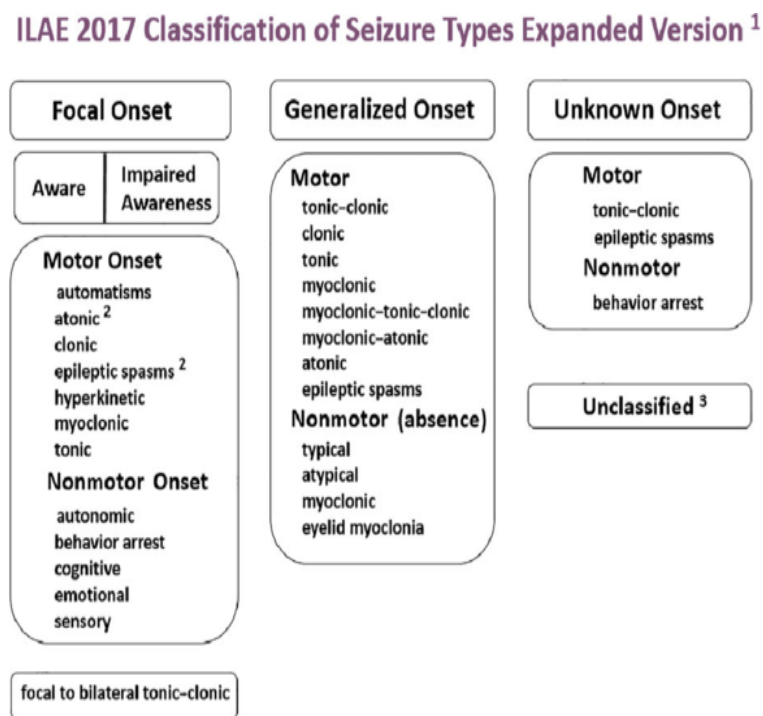


Figura 2. Classificazione dei tipi di crisi ILAE 2017 - versione ampliata. ^[14]

Tratto da Classificazione operativa dei tipi di crisi da parte della Lega Internazionale contro l'epilessia: documento di posizione della commissione ILAE per la classificazione e la terminologia. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13670>.

Le crisi focali sono suddivise in base al livello di consapevolezza (crisi a consapevolezza integra o compromessa) e in base al tipo di esordio (esordio motorio o non motorio). ^[13]

Se durante una crisi epilettica la persona resta cosciente, consapevole di se stesso e di ciò che le accade intorno, si parla di crisi focale con consapevolezza integra, anche se non riesce a muoversi o a comunicare. Questo tipo di crisi in precedenza veniva chiamata “crisi parziale semplice”. ^[13]

Quando invece la crisi provoca un’alterazione o perdita della consapevolezza, si parla di crisi focale con compromissione della consapevolezza, che in passato era conosciuta come “crisi focale complessa”. ^[13]

Le crisi focali possono essere distinte ulteriormente in base alla presenza iniziale di segni e sintomi motori oppure non motori. Nel caso in cui entrambi siano presenti all’esordio della crisi, si tende a considerare prevalenti i sintomi motori. Tuttavia, se i sintomi non motori, come quelli sensoriali, risultano predominanti, sono questi ultimi a definire la classificazione della crisi. ^[13]

La crisi “focale con evoluzione tonico-clonica bilaterale” rappresenta uno specifico tipo di crisi, che esula dalle definizioni precedenti, corrispondente alla dizione del 1981 “esordio parziale con secondaria generalizzazione”. ^[13]

Le crisi generalizzate sono suddivise in base alle manifestazioni in motorie e non motorie (assenze). ^[13]

Infine, le crisi ad esordio sconosciuto non corrispondono ad una categoria specifica di crisi. Il termine “esordio sconosciuto” indica una mancanza di informazioni al momento della valutazione; possono essere successivamente classificate in base al tipo di esordio. ^[13]

2. Classificazione del tipo di epilessia (*epilepsy types*)

Il tipo di epilessia include la diagnosi di epilessia generalizzata, focale, combinata (generalizzata e focale) e di tipo sconosciuto. L'identificazione di uno specifico tipo si basa sull'osservazione dei sintomi clinici, supportata da riscontri caratteristici dell'EEG. In particolare, l'epilessia generalizzata si manifesta solitamente con anomalie punta-onda generalizzate mentre l'epilessia focale è contraddistinta da alterazioni epilettiformi focali. ^[11]

Nell'epilessia combinata (generalizzata e focale), l'EEG intercritico può mostrare sia alterazioni epilettiformi focali, che generalizzate; tuttavia l'attività epilettiforme non è strettamente necessaria per formulare la diagnosi. Tra gli esempi più comuni di epilessie combinate figurano la SD e la LGS. ^[11]

Infine, le epilessie di tipo sconosciuto riflettono la mancanza di informazioni sufficienti da permetterne la classificazione. ^[11]

3. Classificazione della sindrome epilettica

Una sindrome epilettica è definita da un insieme di caratteristiche cliniche, elettroencefalografiche e di imaging cerebrale che tendono a manifestarsi contemporaneamente. Queste sindromi, spesso, sono definite in base all'età di esordio ed eventualmente a quella di remissione, a fattori scatenanti, a variazioni circadiane e, in alcuni casi, a una prognosi. ^[11,15] Una specifica sindrome può essere connotata da comorbidità, come deficit cognitivo e disturbi psichiatrici. L'identificazione di una sindrome può avere anche delle conseguenze importanti in termini di individuazione della causa (eziologia), previsione dell'evoluzione della malattia (prognosi) e scelta dell'approccio terapeutico più adeguato. ^[11,16]

La classificazione semplificata delle sindromi epilettiche, di utilità clinica, viene riportata in tabella 1. ^[17]

Tabella 1. Classificazione delle sindromi epilettiche. ^[18] Tratto da le epilessie nell'età adulta. La classificazione delle sindromi epilettiche.

Disponibile su: <http://www.forep.it/epilessia/che-cose-lepilessia/eta-adulta/classificazione-delle-sindromi/>.

Tabella. Classificazione delle sindromi epilettiche	
Generalizzate	<i>Idiopatiche</i>
	assenze dell'infanzia ("piccolo male")
	assenze dell'adolescenza
	epilessia mioclonica giovanile (s. di Janz)
	grande male sporadico
	stati di male confusionale dell'adulto
	<i>Sintomatiche (encefalopatie epilettogene)</i>
	s. di Ohtahara
	s. di West
	s. di Dravet
Focali	s. di Lennox-Gastaut
	s. di Landau-Kleffner
	<i>Idiopatiche</i>
	a punta centrottemporali
	epilessia occipitale benigna (s. di Panayotopoulos, s. di Gastaut)
	epilessia notturna dominante frontale
	epilessia dominante temporale laterale
	epilessia dominante temporale mediale
	<i>Sintomatiche</i>
	del lobo temporale
	del lobo frontale
	del lobo parietale
	del lobo occipitale
	della linea mediana (amartoma dell'ipotalamo)

➤ **Sindromi generalizzate idiopatiche**

Queste sindromi rappresentano circa un terzo di tutte le epilessie, sono strettamente legate all'età e dunque possono andare incontro a risoluzione spontanea. Nella maggior parte dei casi, l'esordio avviene durante l'infanzia e l'adolescenza; sono meno comuni le forme che si manifestano in età adulta o avanzata. Generalmente rispondono bene al trattamento farmacologico, ma nella fascia d'età specifica in cui queste forme epilettiche tendono a manifestarsi con maggiore frequenza o gravità, quindi, di solito, nell'infanzia o adolescenza. Le crisi richiedono un trattamento farmacologico continuo per essere controllate. La loro origine è geneticamente determinata e le crisi sono generalizzate. Tra le più comuni vi sono: assenze, mioclonie e crisi tonico-cloniche. L'EEG intercritico, è spesso determinante ai fini diagnostici e rivela alterazioni caratteristiche bilaterali e sincrone, che tendono a manifestarsi in risposta a iperapnea, stimoli luminosi, durante le fasi iniziali del sonno o al momento del risveglio.^[17]

Le sindromi generalizzate idiopatiche più significative sono: assenze dell'infanzia (in precedenza nota come “piccolo male”), assenze dell'adolescenza, epilessia mioclonica giovanile (sindrome di Janz), grande male sporadico, stato di male di assenza (confusionali) “de novo” dell'adulto.^[17]

➤ **Sindromi generalizzate sintomatiche (encefalopatie epilettogene)**

Si tratta di condizioni cliniche varie tra loro che condividono la comparsa ricorrente di crisi epilettiche generalizzate, tra cui assenze atipiche, mioclonie, crisi toniche, cloniche, atoniche e tonico-cloniche, associate a crisi parziali, talvolta multifocali. Inoltre, si riscontrano disturbi neurologici e deficit cognitivi. In questa sezione, rientrano malattie genetiche come sclerosi tuberosa, neurofibromatosi, patologie acquisite come traumi cranici gravi, meningoencefaliti di diversa origine e anossia perinatale grave. Queste sindromi esordiscono spesso, durante l'infanzia e l'adolescenza.^[17]

Le più frequenti sono: sindrome di Ohtahara, sindrome di West, sindrome di Dravet (epilessia mioclonica severa dell'infanzia), sindrome di Lennox-Gastaut e sindrome di Landau-Kleffner.

➤ **Sindromi focali idiopatiche**

Si tratta di epilessie età-dipendenti che non presentano lesioni strutturali evidenti nelle zone da cui originano le crisi. Inoltre, non si associano a deficit neurologici e cognitivi e spesso mostrano una componente ereditaria. L'evoluzione clinica tende ad essere favorevole, fatta eccezione per le forme a localizzazione frontale. I geni coinvolti in queste forme codificano per subunità di

canali ionici, collocando così tali epilessie nel gruppo delle canalopatie. Un'eccezione potrebbe essere l'epilessia del lobo temporale laterale autosomica dominante, che non sembra essere causata da alterazioni dei canali ionici. In queste sindromi, l'esordio può avvenire durante l'infanzia, oppure, successivamente, in età adolescenziale o adulta. ^[17]

In questo gruppo, rientrano le seguenti sindromi: epilessia benigna a punte centro-temporali (o a punte rolandiche), epilessia occipitale benigna, di cui ne esistono due varianti cliniche, la precoce, la Sindrome di Panayiotopoulos, e la tardiva, la sindrome di Gastaut, epilessia notturna autosomica dominante del lobo frontale ed epilessia autosomica dominante del lobo temporale laterale e mediale. ^[17]

➤ **Sindromi focali sintomatiche**

Si tratta di forme in cui la presenza di una lesione cerebrale, accertata o sospetta, è considerata responsabile dell'insorgenza delle crisi convulsive e rappresenta la categoria più comune tra le epilessie. ^[17]

In base alla sede anatomica coinvolta dalle crisi, è possibile distinguere forme temporali, frontali, parietali, occipitali e della linea mediana, come nel caso degli amartomi ipotalamici.

L'età di esordio rispecchia, in linea generale, il momento in cui si è sviluppata la lesione, ma non sempre l'attività epilettogena si manifesta subito. Infatti, è frequente che una lesione sviluppatasi in epoca perinatale, neonatale o addirittura durante la vita fetale resti clinicamente silente per un lungo periodo e dia origine a crisi epilettiche solo dopo molti anni. ^[17]

I neuroni, pur non essendo in grado di replicarsi come altre cellule (eccetto in alcune aree come l'ippocampo), riescono a stabilire nuove connessioni sinaptiche; tale processo può portare, nel tempo, alla formazione di circuiti con potenziale epilettogeno. Un esempio può essere l'epilessia del lobo temporale mediale, in cui una lesione precoce causata da anossia o da ripetute convulsioni febbrili, provoca le prime crisi soltanto in età adolescenziale o adulta. Le caratteristiche cliniche dipendono strettamente dai lobi cerebrali colpiti e più precisamente dai network neuronali interessati dall'attività anomala. L'evoluzione clinica varia in base alle caratteristiche della lesione, al circuito epilettogeno coinvolto e alla sua localizzazione, fattore che influisce sulla possibilità di un trattamento chirurgico. ^[17]

1.5 Eziologia

La classificazione delle epilessie, proposta dall'ILAE nel 2017, distingue sei principali categorie eziologiche: strutturale, genetica, autoimmune, infettiva, metabolica ed, infine, sconosciuta. ^[11]

Per quanto concerne l'eziologia strutturale, viene definita tale quando è presente un'anomalia strutturale, che probabilmente sottende allo sviluppo della malattia, rilevabile attraverso il neuroimaging, congruentemente ai dati provenienti dallo studio elettroclinico. ^[11,16]

Le cause strutturali possono essere sia acquisite, come ictus, traumi o infezioni, sia genetiche, come le malformazioni dello sviluppo corticale. Nel caso in cui l'eziologia strutturale presenti una base genetica, come accade nella sclerosi tuberosa, dovuta a mutazioni dei geni TSC1 e TSC2, che codificano rispettivamente per le proteine amartina e tuberina, è possibile utilizzare entrambi i termini eziologici, strutturale e genetico. ^[11]

L'eziologia genetica fa riferimento a condizioni in cui le crisi epilettiche sono direttamente causate da una mutazione genetica certa o ipotizzata, rappresentando così la manifestazione primaria della malattia. Le epilessie attribuite a cause genetiche sono varie e spesso i geni responsabili non sono ancora stati completamente identificati. ^[11] L'ipotesi di un'eziologia genetica può essere formulata unicamente dalla presenza, nell'anamnesi familiare, di una malattia a trasmissione autosomica dominante. ^[11] Inoltre, un'eziologia genetica può emergere da studi clinici condotti su gruppi di pazienti affetti dalla stessa sindrome, come l'epilessia con assenze infantili o l'epilessia mioclonica giovanile. ^[11] Infine, può essere generata da una mutazione di un singolo gene o da una variante significativa del numero di copie genetiche. Sempre più pazienti vengono identificati con anomalie genetiche note, responsabili di forme epilettiche lievi e gravi. Grazie agli studi di genetica molecolare, è stato possibile identificare mutazioni genetiche associate all'epilessia, spesso ad insorgenza de novo, nel 30-50% dei bambini affetti da gravi encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche. ^[11,19]

La presenza di un'eziologia genetica non esclude l'influenza di fattori ambientali. Stress, privazione di sonno e malattie possono favorire la comparsa di crisi epilettiche. ^[11]

L'identificazione di un'eziologia genetica può avere importanti implicazioni terapeutiche, offrendo la possibilità di utilizzare terapie innovative, come gli inibitori del *mammalian target of rapamycin* (mTOR). ^[11]

L'eziologia infettiva è la causa più comune di epilessia a livello mondiale e si riferisce a situazioni in cui le convulsioni costituiscono il sintomo principale di un disturbo, derivato da un'infezione ben definita, che spesso può presentare anche un correlato strutturale. Tra le

infezioni in grado di causare crisi comiziali vi sono: neurocisticercosi, tubercolosi (TBC), virus dell'immunodeficienza umana (HIV), toxoplasmosi cerebrale, malaria cerebrale, panencefalite sclerosante subacuta e infezioni congenite, come il virus zika e il citomegalovirus (CMV). L'origine infettiva dell'epilessia ha importanti implicazioni dal punto di vista terapeutico. ^[11,20]

L'eziologia metabolica viene definita nel momento in cui le crisi rappresentano la manifestazione primaria di un'anomalia metabolica nota o sospetta. Le cause metaboliche includono alterazioni biochimiche sistemiche come la porfiria, l'uremia, le amminoacidopatie oppure le crisi piridossino-dipendenti. Spesso, le epilessie metaboliche hanno una causa genetica, tuttavia alcune possono essere acquisite, come nel caso della carenza dei folati a livello cerebrale. ^[11] L'identificazione della causa metabolica specifica è fondamentale, poiché può influenzare in maniera significativa la scelta del trattamento e contribuire alla prevenzione del deterioramento cognitivo. ^[11]

L'eziologia viene considerata autoimmune, quando le crisi epilettiche sono provocate da un'alterazione del sistema immunitario. Questa tipologia si definisce in presenza di un processo infiammatorio a carico del sistema nervoso centrale (SNC), mediato da meccanismi autoimmuni. Le diagnosi di encefaliti autoimmuni sono in aumento, soprattutto grazie alla maggiore disponibilità di test immunologici per la rilevazione di autoanticorpi. ^[11,20] Tra le epilessie autoimmuni più note si cita l'encefalite anti-recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) e l'encefalite anti-LGI1. ^[11,21]

Infine, l'eziologia viene definita sconosciuta nel caso in cui non sia stato possibile rilevarne la causa, questo anche per la scarsa disponibilità dei mezzi diagnostici. ^[11]

1.6 Diagnosi

Durante l'analisi di un evento acuto, è fondamentale che il processo diagnostico stabilisca innanzitutto se l'episodio, spesso caratterizzato dalla perdita improvvisa di coscienza, sia attribuibile ad una crisi epilettica oppure ad un'altra condizione. ^[22]

Infatti, esistono numerose condizioni cliniche che si manifestano con eventi acuti, transitori e repentini, accompagnati da segni e sintomi, simili a quelli osservati durante una crisi epilettica. ^[22]

È fondamentale considerare quanti episodi si sono verificati, poiché un singolo evento, difficilmente è determinante; così come risulta rilevante la precisione con cui vengono descritti. ^[22]

La diagnosi dell'epilessia richiede un approccio integrato che va oltre la semplice valutazione clinica, da parte dello specialista. Il solo esame obiettivo non è sufficiente, quindi è necessario ricorrere a specifici accertamenti strumentali e di laboratorio. ^[23]

➤ **Esame obiettivo**

Per diagnosticare la patologia, il neurologo avvia un'accurata anamnesi, durante la quale indaga lo stato di salute del paziente, i sintomi riferiti e la dinamica dell'eventuale crisi, comprese le fasi che l'hanno preceduta, accompagnata e seguita. Quindi, viene eseguita una visita neurologica finalizzata a valutare le principali manifestazioni osservate. ^[23]

Qualora necessario, possono essere richiesti ulteriori esami strumentali e di laboratorio per confermare la diagnosi e determinarne l'origine. ^[23]

➤ **Esami di laboratorio e strumentali**

Gli esami ematochimici possono essere prescritti per rilevare eventuali infezioni in atto, squilibri metabolici, abuso di alcol o sostanze illecite, nonché altre alterazioni che possono contribuire all'insorgenza di crisi convulsive. Oltre alla loro funzione in fase diagnostica, questi esami assumono rilevanza anche nel follow-up clinico, controllando nel tempo l'andamento della malattia e valutando l'efficacia delle terapie somministrate. ^[23]

Invece, gli esami strumentali richiesti sono:

- ❖ EEG: prevede il posizionamento di elettrodi di superficie sullo scalpo, per rilevare l'attività elettrica cerebrale. Si tratta del principale test strumentale per accertare l'epilessia. Sebbene sia raro registrare una crisi in atto durante l'esame dei soggetti, è possibile osservare alterazioni caratteristiche anche in assenza di crisi. Durante la procedura, il paziente può essere sottoposto a stimoli scatenanti, come luci intermittenti; ^[24]
- ❖ EEG con privazione di sonno: prevede la registrazione dell'attività elettrica cerebrale in condizioni di privazione parziale o totale del sonno, nella notte precedente l'esame. La mancanza di riposo può agire come stimolo attivante le crisi, in alcuni pazienti predisposti, determinando alterazioni significative dell'attività cerebrale. L'assenza di riposo incrementa l'attività delle onde lente e theta, riducendo contemporaneamente la frequenza delle onde alfa e beta, associate allo stato di veglia. Questo esame permette di evidenziare eventuali anomalie epilettiformi, identificando con maggiore precisione la localizzazione del focus epilettogeno; ^[24]
- ❖ EEG dinamico holter: registra l'attività cerebrale nell'arco di una giornata; ^[23]
- ❖ video EEG: combina la registrazione dell'attività elettroencefalogramica con riprese video del comportamento clinico del paziente, durante il sonno e lo stato di veglia, analizzando anche l'andamento delle onde cerebrali, nel momento in cui si manifesta una crisi epilettica; ^[23]
- ❖ polisonnografia con EEG: esame che unisce i dati dell'EEG con quelli della polisonnografia, registrando simultaneamente diversi parametri fisiologici, mentre il paziente dorme. Tra i parametri monitorati vi sono la respirazione, il battito cardiaco, il tono muscolare e i movimenti oculari; ^[24]
- ❖ risonanza magnetica (RM): utilizza campi magnetici, individua o esclude patologie cerebrali o lesioni che potrebbero essere responsabili dell'epilessia. In alcuni pazienti con crisi epilettiche, la RM può non rilevare alterazioni strutturali; in tali situazioni si parla di epilessia focale o generalizzata criptogenica, in cui la causa rimane nascosta, nonostante la manifestazione clinica delle crisi; ^[24]
- ❖ risonanza magnetica funzionale (fMRI): valuta le modifiche del flusso ematico, quando specifiche regioni cerebrali vengono sollecitate. Può essere usata in fase preoperatoria, per individuare aree cerebrali coinvolte in funzioni vitali, come il linguaggio e il controllo motorio, riducendo così il rischio di lesionarle durante l'intervento; ^[25]

- ❖ tomografia a emissione di positroni (PET) e tomografia a emissione di un singolo fotone (SPECT): si somministra per via endovenosa una piccola quantità di materiale radioattivo, al fine di evidenziare eventuali alterazioni. Il loro impiego è raro e riservato ai casi in cui né la risonanza, né l'EEG siano riusciti a determinare la sede di origine delle crisi. ^[25]

➤ **Test neuropsicologici**

Si tratta di prove strutturate, costituite da una serie di domande, formulate da specialisti, utili per capire se la malattia stia causando danni cognitivi. ^[23]

1.7 Fisiopatologia

Dal punto di vista fisiopatologico, l'epilessia si manifesta a causa di uno squilibrio tra i meccanismi eccitatori e inibitori, che fisiologicamente garantiscono un corretto funzionamento neuronale.^[26]

Il mantenimento del corretto equilibrio eccitazione/inibizione dipende dall'azione di due diversi neurotrasmettitori, l'acido gamma-amminobutirrico (GABA), che ha un effetto inibitorio, e il glutammato, che svolge, invece, un'azione eccitatoria.^[26] Quando questo equilibrio si “rompe”, i neuroni diventano iperattivi, si depolarizzano e scaricano potenziali d'azione ad alta frequenza.^[26] L'equilibrio si altera, quando si verifica un incremento del glutammato extracellulare e/o una riduzione dei livelli di GABA, portando, così, ad una eccessiva stimolazione dei neuroni, con conseguenti crisi convulsive, aumentata stimolazione glutammatergica e degenerazione cellulare.^[27,28]

Nello specifico, sono quattro i fattori che alterano tale equilibrio e rendono i neuroni ipereccitabili con conseguente scarica ipersincrona:

- 1) cambiamenti delle caratteristiche intrinseche cellulari;
- 2) potenziamento della trasmissione eccitatoria;
- 3) diminuzione dei segnali inibitori;
- 4) maggiore connettività.

Durante una crisi, si verifica una depolarizzazione più prolungata e intensa delle cellule piramidali della corteccia cerebrale. Questo fenomeno è noto come *paroxysmal depolarization shift* (PDS).^[26]

In condizioni fisiologiche, l'attività neuronale è regolata dai canali ionici voltaggio-dipendenti del sodio e del potassio, nonché dalle pompe ioniche poste sulla membrana cellulare, responsabili del mantenimento del gradiente elettrochimico. Uno squilibrio tra sodio e potassio, dovuto a un malfunzionamento delle pompe o dei canali, può determinare un'eccessiva eccitabilità cellulare, potenzialmente responsabile di crisi epilettiche.^[26]

L'insorgenza dell'epilessia è legata anche a processi infiammatori e a modifiche strutturali e molecolari a livello cerebrale, che contribuiscono a rendere i neuroni progressivamente più reattivi.^[27,29]

La microglia, componente fondamentale del sistema immunitario a livello del SNC, regola l'infiammazione neuronale, lo sprouting e la neurogenesi. Dopo un episodio epilettico, la microglia risponde rapidamente, interviene come sistema di difesa locale per contenere i danni, ristabilendo l'equilibrio dei processi fisiologici. [27,30]

In seguito ad un attacco epilettico, le cellule gliali rilasciano citochine pro-infiammatorie, come IL-1 β , IL-6, TNF- α , che esercitano la loro influenza sulla plasticità sinaptica e sulla trasmissione gabaergica e glutammatergica, favorendo il processo di epilettogenesi. [27,31,32]

Tra i mediatori dell'infiammazione rilasciati, oltre alle citochine, vi sono anche le prostaglandine che agiscono, attivando il recettore EP3, sugli astrociti, incrementando il rilascio di glutammato, stimolando i neuroni e inducendo morte cellulare. Viceversa, l'inibizione del recettore EP3, previene la comparsa di crisi comiziali. [27,33]

In seguito a lesioni cerebrali causate da crisi convulsive, viene compromessa l'integrità e la funzionalità della barriera ematoencefalica (BEE). [34,35]

La BEE agisce normalmente come un filtro selettivo, regolando rigorosamente l'accesso delle cellule immunitarie periferiche al SNC. Tuttavia, quando questa barriera viene compromessa, le cellule penetrano nel parenchima cerebrale e iniziano a produrre citochine, contribuendo ad attivare processi infiammatori e immunitari. In questo processo, anche l'extravasazione di proteine plasmatiche, come l'albumina, facilita l'insorgenza di fenomeni epilettici e la migrazione delle cellule immunitarie attraverso la BEE danneggiata. [34,35]

Anche il pathway mTOR svolge un ruolo chiave nel meccanismo di epilettogenesi. In condizioni di iperattivazione della via mTOR, l'autofagia viene inibita. Questo blocco è stato associato all'esordio di crisi epilettiche spontanee, suggerendo un legame diretto tra la disfunzione autofagica e la comparsa dell'attività epilettica. L'autofagia svolge un ruolo cruciale per molte funzioni cerebrali, tra cui la formazione delle sinapsi, il rilascio di neurotrasmettitori e la plasticità sinaptica. Inoltre, questo meccanismo partecipa alla regolazione della proliferazione e migrazione dei progenitori neuronali, contribuendo allo sviluppo cerebrale. Quando l'autofagia viene inibita, si verificano anomalie a carico dei recettori GABAA, determinando uno squilibrio tra trasmissione eccitatoria e inibitoria, condizione chiave che predispone all'epilessia. A complicare ulteriormente questo quadro, alterazioni nel sistema dopaminergico, attraverso un'attività irregolare, possono interferire con il corretto funzionamento dell'autofagia regolata da mTOR, facilitando lo sviluppo della malattia. [34,36]

Il glutammato, coinvolto nello squilibrio eccitazione/inibizione, è il neurotrasmettitore più abbondante del SNC, media molte funzioni del cervello, tra cui apprendimento, memoria, cognizione e percezione delle sensazioni. ^[27,37,38]

I trasportatori presenti nei neuroni e negli astrociti rimuovono il glutammato in eccesso dal vallo sinaptico, prevenendo l'eccessiva attivazione cellulare. Una volta assorbito dagli astrociti, il neurotrasmettitore viene utilizzato per formare glutammina, trasferita in seguito ai neuroni, dove viene riconvertita in glutammato. Questo meccanismo di regolazione è il risultato di un'interazione coordinata tra neuroni e astrociti; alterazioni di questo sistema possono compromettere l'equilibrio eccitazione/inibizione. ^[27,37,39] In particolare, gli astrociti possono contribuire allo sviluppo della malattia, mediante il rilascio di trasmettitori, quali glutammato, D-serina e ATP. ^[27,40,41]

1.8 Principi di farmacoterapia

Nell'epilessia il trattamento farmacologico viene utilizzato a scopo profilattico, il cui obiettivo principale è la risoluzione delle crisi associata alla minor incidenza possibile di effetti collaterali. Quindi, si tratta di un approccio sintomatico, che mira a sopprimere la ricorrenza di crisi, ma non risolve definitivamente la condizione patologica, motivo per cui il termine “farmaci antiepilettici” (AEDs) risulta inappropriato e si preferisce utilizzare il termine “farmaci anticonvulsivanti” (ASMs).^[42,43] Attualmente, sono in commercio oltre 25 farmaci ASMs e questa disponibilità offre la possibilità di personalizzare le scelte, secondo le caratteristiche del paziente, come l'età, il sesso, le comorbidità e le terapie concomitanti.

Dopo aver identificato il farmaco più adatto, si passa a definire il dosaggio terapeutico iniziale e a determinare la velocità di titolazione, per raggiungere tale dosaggio terapeutico in maniera sicura ed efficace.^[42]

In presenza di effetti collaterali, può essere indicata la riduzione della dose o la sospensione del trattamento; al contrario, se le crisi persistono, può essere opportuno aumentare progressivamente la dose, fino a ottenere un controllo ottimale delle manifestazioni cliniche.^[42]

L'avvio della terapia deve essere supportato da un'attenta valutazione individuale e dal bilancio tra i potenziali benefici e i rischi associati, tenendo conto delle specifiche condizioni cliniche del paziente. Questo perché, una volta intrapreso, il trattamento sarà a lungo periodo, spesso per diversi anni. Durante le indagini valutative, si prende in considerazione la probabilità di ulteriori crisi, le conseguenze potenziali in seguito alle crisi, l'efficacia attesa e gli effetti collaterali. Tipicamente, si inizia la terapia quando si ritiene che i potenziali benefici superino gli eventuali rischi. Questa condizione si presenta comunemente, dopo due crisi non provocate, separate da un intervallo di almeno 24 h, soprattutto se tali episodi risultano clinicamente significativi in termini di gravità e impatto sulla qualità di vita del paziente.^[42]

La scelta del farmaco si basa primariamente sul tipo di crisi o di epilessia, ma anche comorbidità, farmaci concomitanti, obiettivi riproduttivi, effetti collaterali, genetica, costi e regime posologico (meno somministrazioni quotidiane favoriscono l'aderenza). La valutazione del rapporto rischio/beneficio porta inizialmente a preferire un farmaco che garantisca affidabilità in termini di efficacia e sicurezza, piuttosto che un farmaco di recente introduzione, dalla sicurezza ancora incerta.^[42]

La sicurezza è un elemento importante. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha classificato gli effetti collaterali in:

- tipo A: comuni e dose-dipendenti (es. sonnolenza e affaticamento);
- tipo B: rari, individuali (es. sindrome di Stevens-Johnson);
- tipo C: cumulativi nel tempo (es. osteoporosi, perdita di capelli);
- tipo D: teratogeni o neurocomportamentali (es. valproato, topiramato);
- tipo E: interazioni farmacologiche. ^[42,44]

Per quanto concerne le interazioni farmacologiche, alcuni ASMs come carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, inducono enzimi del citocromo CYP450, riducendo l'efficacia di altri farmaci co-somministrati. Invece, farmaci come valproato, agiscono da inibitori, aumentando il rischio di tossicità. ^[42,45] Gli ASMs sono ordinati cronologicamente e suddivisi in base alla loro generazione (Tabella 2). ^[46]

Tabella 2. ASMs in base alla generazione e all'anno. ^[46] Tratto da meccanismi dei farmaci antiepilettici e tendenze emergenti nel trattamento dell'epilessia.

Disponibile su: <https://doi.org/10.53941/ijddp.2023.100001>.

<u>1st Generation</u>	<u>2nd Generation</u>	<u>3rd Generation</u>
Early 1900–Bromides	1993–Felbamate	2008–Lacosamide
1912–Phenobarbital	1993–Gabapentin	2008–Rufinamide
1937–Phenytoin	1994–Lamotrigine	2009–Vigabatrin
1954–Primidone	1996–Topiramate	2011–Clobazam
1960–Ethosuximide	1997–Tiagabine	2011–Ezogabine
1968–Diazepam	1999–Levetiracetam	2012–Perampanel
1974–Carbamazepine	2000–Oxcarbazepine	2013–Eslicarbazepine
1975–Clonazepam	2000–Zonisamide	
1978–Valproate	2004–Pregabalin	
1981–Clorazepate		

In figura 3 vengono riportati i meccanismi d'azione attraverso cui gli ASMs esplicano la loro azione.

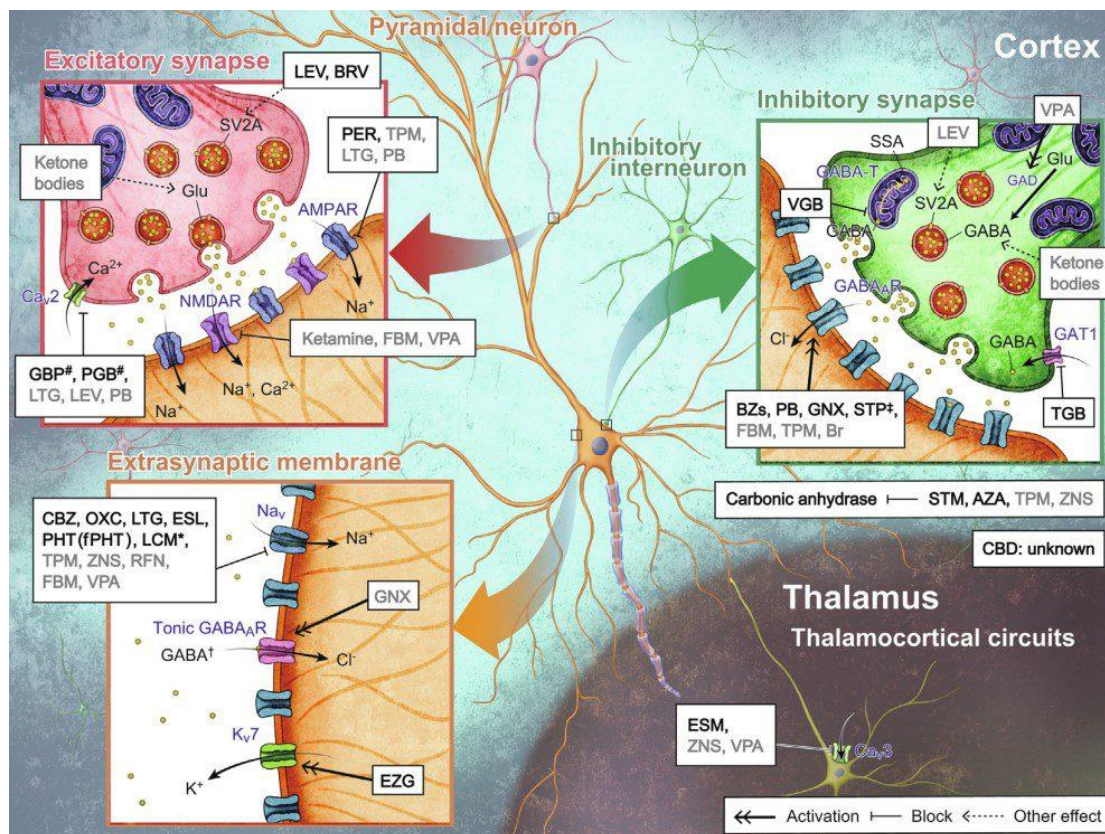


Figura 3. Azione dei principali AEDs sul sistema nervoso corticale. ^[47]

Tratto da Antiepilettici.

Disponibile su: <https://www.microbiologiaitalia.it/farmacologia/antiepilettici/>.

Generalmente, gli ASMs agiscono attraverso vari meccanismi, potenziando la neurotrasmissione GABAergica inibitoria, riducendo l'eccitazione sinaptica o riducendo l'eccitabilità cellulare. ^[48]

I meccanismi d'azione principali attraverso cui agiscono i farmaci sono:

- blocco dei canali cationici del sodio, potassio e calcio voltaggio dipendenti, con azione stabilizzante del potenziale di membrana cellulare. I farmaci che esplicano questa modalità d'azione sono: carbamazepina (CBZ), etosuccimide (ETS), eslicarbamazepina (ESL), fenitoina (PHT), lacosamide (LCM), lamotrigina (LTG), oxcarbazepina (OXC), rufinamide (RFD) e topiramato (TPM);
- incremento della neurotrasmissione GABAergica, tramite attivazione recettoriale (GABA_A), inibizione del riassorbimento o riduzione della degradazione del GABA. I farmaci che seguono questo meccanismo d'azione sono: benzodiazepine (BDZ),

fenobarbital (PB), tiagabina (TBG), TPM, vigabatrina (VBG), stiripentolo (STP) e cenobamato (CNB);

- riduzione dell'eccitazione sinaptica, mediata dai recettori ionotropici del glutammato o aspartato e decremento del rilascio di tali neurotrasmettitori. I farmaci che intervengono su questo processo sono: febamato (FLB), LTG, TPM e perampanel (PER);
- inibizione della liberazione di neurotrasmettitori, attraverso l'interferenza con proteine specifiche come SV2A delle vescicole sinaptiche. I farmaci in questione sono: levetiracetam (LEV) e brivaracetam (BRV).^[48]

Nella terapia dell'epilessia il primo step è la monoterapia con i principali farmaci antiepilettici. Quando un singolo farmaco non è sufficiente al controllo delle crisi, lo step successivo prevede una terapia "add-on" che porta all'uso combinato di due farmaci.^[49]

Più del 70% dei casi ottiene una remissione delle crisi relativamente rapida: nello specifico, circa il 50% diventa privo di crisi con un farmaco antiepilettico di prima scelta ed un addizionale 20% raggiunge un controllo soddisfacente delle crisi con ulteriori aggiustamenti della terapia. Rimane, tuttavia, un 20-30% di casi non responsivi agli ASMs, definiti refrattari o farmacoresistenti.^[49]

2. LA FARMACORESISTENZA IN ETA' PEDIATRICA

2.1 Definizione di farmacoresistenza

Nel 2010, l'ILAE ha definito l'epilessia farmacoresistente (*drug-resistant epilepsy*, DRE), come quella condizione che si instaura quando l'utilizzo di due farmaci antiepilettici, in monoterapia o in combinazione, alla massima dose tollerata, non è sufficiente per ottenere una remissione duratura delle crisi epilettiche.^[50,51]

Circa il 30% dei pazienti manifesta DRE, risultando insensibile ai tradizionali trattamenti farmacologici.^[50,52]

La DRE non si limita solo alla presenza di crisi difficili da controllare, ma può causare, infatti, processi patologici, che determinano modifiche strutturali e neurobiochimiche a livello cerebrale, con conseguenze anche sul piano cognitivo, neuropsichiatrico e psicosociale.^[50,53]

Le persone con DRE, presentano un rischio di morte improvvisa maggiore rispetto alla popolazione generale. La morte improvvisa e inaspettata nell'epilessia (SUDEP) si verifica quando la persona affetta dalla malattia, ma apparentemente senza altre patologie, muore in modo inatteso, improvviso e senza una causa evidente, riscontrata durante l'autopsia. Questo evento è più frequente durante la notte e non necessariamente è preceduto da una crisi epilettica.^[50,54] La prevenzione della SUDEP può essere attuata ottimizzando il trattamento farmacologico.

2.2 Ipotesi patogenetiche

I meccanismi potenzialmente responsabili della DRE non sono ancora chiari. Tra quelli ipotizzati vi sono:

- ✦ “l’ipotesi del trasportatore”: suggerisce che la sovraespressione di proteine di efflusso, come la glicoproteina P (P-gp), a livello della BEE, limiti l’accesso degli ASMs al sito d’azione. Questo meccanismo ridurrebbe l’efficacia terapeutica dei farmaci, contribuendo allo sviluppo della farmacoresistenza; ^[50,55]
- ✦ “l’ipotesi farmacocinetica”: propone la presenza di una maggiore espressione di proteine di efflusso anche a livello periferico, in organi come cuore, reni e polmoni. Questa condizione diminuirebbe la concentrazione plasmatica del farmaco e di conseguenza la disponibilità di principio attivo che raggiungerebbe il SNC, attraverso la BEE; ^[50,56]
- ✦ “l’ipotesi bersaglio”: sostiene che l’epilessia possa provocare modifiche strutturali o funzionali dei target farmacologici, compromettendo la capacità di rispondere adeguatamente alla terapia; ^[50,57]
- ✦ “l’ipotesi della rete neurale”: identifica l’epilessia come responsabile di alterazioni strutturali, tra cui degenerazione neuronale, gliosi, riorganizzazione sinaptica, germinazione assonale e neurogenesi aberrante. Tali cambiamenti concorrono alla formazione di circuiti neuronali anomali e la loro presenza porterebbe allo sviluppo della farmacoresistenza; ^[50,58]
- ✦ “l’ipotesi della gravità intrinseca”: interpreta la DRE come caratteristica propria dell’epilessia, strettamente correlata alla severità del quadro clinico. Un’elevata frequenza di crisi rappresenta un indicatore attendibile di farmacoresistenza, tuttavia non è considerata come unico fattore predittivo di tale condizione; ^[50,59]
- ✦ “l’ipotesi genetica”: attribuisce la variabilità di risposta farmacologica a specifiche varianti genetiche, suggerendo che alcuni polimorfismi possono predisporre allo sviluppo della DRE. ^[50,60]

2.3 Epidemiologia

In Italia, circa 500.000 persone sono affette da epilessia, di cui 125.000 sono resistenti, ovvero non controllabili con le terapie attualmente disponibili. Per quanto concerne la popolazione pediatrica, sono disponibili dati epidemiologici specifici, riguardanti l'incidenza e la prevalenza. Uno studio condotto da Giussani et al. nel 2014, svolto nella provincia di Lecco, ha rilevato una prevalenza della malattia pari a 2,33 casi ogni 1000 abitanti, nei soggetti di età inferiore a 15 anni, mentre nella popolazione generale dello stesso territorio, la prevalenza sale a 4,57 casi ogni 1000 abitanti.^[61,62]

Invece, per quanto riguarda l'incidenza, lo studio stima un valore pari a 50,14 casi ogni 100.000 soggetti di età inferiore a 15 anni e di 53,41 casi ogni 100.000 abitanti nella popolazione complessiva.^[61,62]

2.4 Encefalopatie epilettiche e dello sviluppo: panoramica generale

2.4.1 Definizione

Tra le epilessie farmacoresistenti rientrano le encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE), entità nosografiche, caratterizzate dalla frequente ricorrenza di crisi epilettiche, ma anche dalla presenza di anomalie dell'EEG intercritico e dall'eziologia sottostante, elementi che favoriscono il ripetersi delle crisi e il progressivo deterioramento del neurosviluppo.^[61]

Nella figura 4 sono riportate alcune delle più frequenti DEE, ordinate secondo l'età di esordio.^[63]

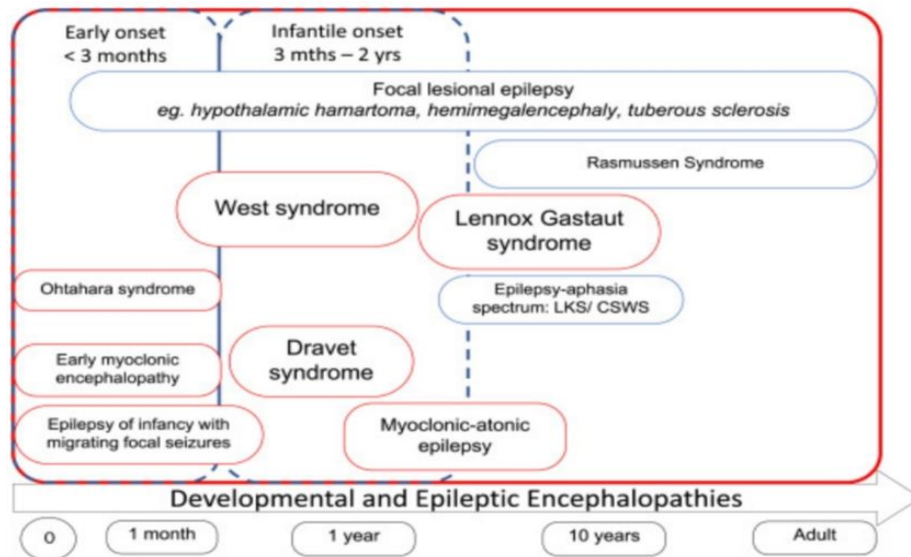


Figura 4: Le DEE ordinate secondo l'età di esordio. ^[63] Tratto da Decifrare i concetti alla base di “encefalopatia epilettica” ed “encefalopatia evolutiva ed epilettica”. Disponibile su: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.023>.

2.4.2 Eziologia

L'origine precisa della DEE non è ancora completamente nota ma si ipotizza sia connessa ad un'alterata attività neuronale. ^[64]

Le cause che possono contribuire all'insorgenza di questa condizione sono:

- alterazioni strutturali, ad esempio tumori cerebrali o displasie corticali;
- mutazioni genetiche responsabili di crisi convulsive e progressivo deterioramento cognitivo;
- danni cerebrali, come quelli causati da traumi cranici o ictus;
- disfunzioni metaboliche, come le patologie mitocondriali o anomalie congenite, che ostacolano la produzione energetica e l'attività neurotrasmettitoriale;
- malattie infettive, come la meningite o l'encefalite, che generano infiammazione neuronale;
- disturbi del neurosviluppo, come l'autismo o il deficit cognitivo. ^[64]

2.4.3 Sintomatologia

I sintomi percepiti dalle persone affette da DEE sono:

- crisi convulsive ricorrenti e gravi;
- ritardo dello sviluppo: raggiungimento più lento di traguardi evolutivi fondamentali, come camminare, parlare o relazionarsi con gli altri;
- compromissione delle funzioni cognitive: varie funzioni mentali vengono alterate, portando a problemi di attenzione, memoria, apprendimento e ragionamento;
- alterazioni del comportamento: ansia, irritabilità, aggressività, iperattività e instabilità emotiva. ^[64]

2.4.4 Diagnosi

Individuare e trattare tempestivamente la DEE è essenziale per aumentare la possibilità di un miglior decorso clinico.

Gli strumenti utilizzati per diagnosticare la patologia sono:

- ✦ EEG: rileva l'alterata attività elettrica cerebrale, caratteristica della malattia;
- ✦ RMI: individua alterazioni strutturali, potenzialmente responsabili di crisi convulsive;
- ✦ analisi genetiche: identificano mutazioni genetiche correlate alla specifica DEE;
- ✦ esami ematochimici: verificano la presenza di disfunzioni del metabolismo o anomalie genetiche;
- ✦ test neuropsicologici: utili per raccogliere informazioni sulle capacità cognitive e comportamentali del paziente. ^[64]

2.4.5 Trattamento

La terapia prevede l'uso combinato di ASMs per tenere sotto controllo le crisi, affiancati da interventi terapeutici mirati ad alleviare i sintomi e a promuovere il benessere generale del paziente. In aggiunta, trattamenti riabilitativi, come la terapia occupazionale e la logopedia, possono essere utili per supportare il miglioramento, nei casi di ritardo dello sviluppo. ^[64]

Il trattamento farmacologico prevede l'impiego di ASMs, considerati agenti di prima linea, il cui obiettivo è quello di ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi, contribuendo al contempo a preservare o migliorare le funzioni cognitive e neurologiche del paziente. ^[64]

In associazione alla terapia farmacologica, può essere integrata la dieta chetogenica (KD), un approccio nutrizionale ad alto contenuto lipidico e a basso apporto di carboidrati, che mira a diminuire l'incidenza di crisi e a favorire un miglioramento delle capacità cognitive. ^[64]

In aggiunta, nei casi di epilessia focale farmaco-resistente, in cui le crisi epilettiche originano da una regione cerebrale ben circoscritta (focus epilettogeno), la chirurgia può rappresentare un'opzione terapeutica valida. ^[65]

È indicata nei seguenti casi:

- fallimento di almeno due ASMs tollerati;
- presenza di un focus epilettogeno definito, la cui asportazione non comporti deficit neurologici;
- impatto significativo delle crisi sulla qualità di vita, con rischio di traumi, esclusione sociale e compromissione cognitiva. ^[65]

La chirurgia comprende una serie di tecniche, selezionate in base alla localizzazione anatomica e alle caratteristiche dell'area epilettogena. ^[65]

Le tecniche disponibili sono:

- la resezione focale;
- la disconnessione cerebrale;
- l'emisferectomia;
- la stimolazione cerebrale palliativa.

L'intervento più frequentemente eseguito è la resezione focale, che consiste nell'asportazione del focolaio epilettogeno, da cui hanno origine le crisi. A seconda della sede coinvolta, esistono diverse varianti. ^[65]

Le più comunemente adottate sono:

- lobectomia temporale anteriore (ATL): indicata nei pazienti con epilessia mesiale del lobo temporale;
- lesionectomia: consiste nell'asportare un'alterazione cerebrale definita, come un tumore o una displasia corticale. ^[65]

Quando non è possibile prelevare l'area da cui partono le crisi, perché si tratta di una regione cerebrale altamente funzionale, allora si può optare per un'altra strategia: bloccare i collegamenti che permettono alle crisi di diffondersi. ^[65]

La tecnica più comune è la callosotomia, che prevede il taglio, parziale o totale, del corpo calloso (CC), principale via di comunicazione tra i due emisferi del cervello. Questa tecnica permette di ridurre la propagazione delle crisi da un lato all'altro ed è indicata nei casi di epilessia generalizzata associata a caduta improvvisa. ^[65]

Se l'area da cui partono le crisi non può essere tolta o isolata, allora si può ricorrere alla terapia palliativa di stimolazione. ^[65]

Le tecniche di neuromodulazione più utilizzate sono:

- la stimolazione del nervo vago (VNS): comporta l'inserimento di un dispositivo medico, all'altezza della clavicola. Ad intervalli regolari, invia impulsi elettrici al nervo vago;
- stimolazione cerebrale profonda (DBS): permette di regolare l'attività dei circuiti neuronali responsabili della generazione delle crisi, attraverso l'inserzione di elettrodi in determinate regioni cerebrali. ^[65]

2.5 Focus sulle encefalopatie resistenti: forme selezionate

2.5.1 La sindrome di Lennox-Gastaut

La LGS è una DEE cronica e complessa, che comporta deficit cognitivo, resistenza al trattamento farmacologico e tipologie differenti di crisi epilettiche (crisi toniche, assenze atipiche e crisi atoniche). ^[66,67,68,69,70]

La malattia viene diagnosticata sulla base di pattern EEG caratteristici, refrattarietà agli ASMs e grave deficit cognitivo. Particolarmente utili per rilevare la causa sono l'EEG del sonno, la RM e le analisi genetiche. Il trattamento delle crisi è spesso complesso e richiede l'utilizzo combinato di diversi ASMs. Nonostante le terapie, le crisi persistono nella maggioranza dei pazienti, rendendo necessario un approccio costante multidisciplinare. ^[66,71,72]

2.5.2 Eziologia

L'eziologia è eterogenea, include anomalie genetiche, malformazioni della corteccia cerebrale, neoplasie, patologie neurocutanee come la sclerosi tuberosa (TSC), danni cerebrali causati da ipossia o ischemia, infezioni come la meningite e traumi cranici. Nonostante ciò, in circa il 40% dei casi non è possibile risalire ad una causa precisa. ^[66,68]

Nella maggior parte dei casi (circa il 60%) si configura come forma secondaria, ovvero correlata ad un'anomalia cerebrale preesistente riconoscibile, generalmente causata da lesioni estese. ^[66,73]

Differentemente, le forme idiopatiche, o criptogenetiche, si manifestano in assenza di una causa evidente. ^[66,74]

Recentemente, sono state identificate anomalie de-novo in geni, quali: CHD2 (15q26.1), MAPK10 (4q21.3), DNM1 (9q34.11), SCN1A (2q24.3), CUX2 (12q24.11-q24.12), CACNA1A (19p13.13) e GABRB3 (15q12). ^[75]

2.5.3 Epidemiologia

Per quanto concerne l'epidemiologia, ogni anno si registrano tra gli 0,1-0,28 casi ogni 100.000 soggetti, se si considera l'incidenza. Invece, la prevalenza è di 0,26 casi su 1000 bambini sino all'età di 10 anni. Pur trattandosi di una patologia rara, costituisce l'1-10% delle epilessie in età pediatrica e l'1-2 % di tutti i casi di epilessia. Gli individui di sesso maschile tendono ad essere più soggetti alla malattia. ^[75]

2.5.4 Fisiopatologia

Dal punto di vista fisiopatologico, la LGS non è ancora completamente definita. Tuttavia, si ritiene che la condizione sia legata ad un'alterata attività neuronale, frequentemente correlata a mutazioni genetiche o malformazioni. Considerata la precoce età di insorgenza, si ipotizza che la maggiore vulnerabilità del cervello, ancora in fase di sviluppo, giochi un ruolo significativo nella patogenesi della malattia. ^[66]

Due strutture chiave del SNC, il talamo e il ponte, contribuiscono a favorire la comparsa di crisi convulsive. ^[66,76] Tramite sollecitazione del nucleo centromediano del talamo, si è riscontrato un notevole decremento delle crisi generalizzate, sino all'80%. In alcuni pazienti, la rimozione di lesioni corticali, può portare alla scomparsa delle crisi, suggerendo così che il talamo non sia il generatore primario dell'attività epilettica, ma, piuttosto, agirebbe come centro di sincronizzazione e amplificazione delle scariche epilettiche. Allo stesso modo, il ponte è coinvolto nella manifestazione delle crisi toniche ma non costituisce la sede da cui si generano le crisi.

Alcune teorie sostengono che la LGS sia una forma epilettica del circuito reticolo-talamo-corticale. In particolare, si afferma che la malattia sia mantenuta da meccanismi autoalimentati, derivanti da un processo di epilettogenesi all'interno del sistema reticolare, che si estende dal mesencefalo al talamo. ^[66,76]

2.5.5 Manifestazioni cliniche

La gamma completa delle caratteristiche cliniche ed EEG di solito non è presente all'esordio, richiedendo tempo per manifestarsi. I principali tipi di crisi non sono sempre presenti e la progressione della LGS è variabile. Generalmente, si manifesta primi degli 8 anni, con un picco di esordio tra i 3 e 5 anni. ^[66,77] In alcuni casi, le crisi si verificano prima di 1 anno di età. Inoltre, la malattia può derivare da un'altra DEE, come la sindrome di West o la sindrome da spasmi infantili.

Le crisi toniche sono necessarie per la diagnosi e si presentano prevalentemente durante il sonno. Se si verificano quando l'individuo è in posizione eretta, possono causare cadute improvvise o "attacchi di caduta". ^[66,78] Anche le crisi di assenza atipiche sono importanti per stabilire la diagnosi e provocano attacchi di caduta, spesso con conseguenti lesioni. ^[66] In aggiunta, un'elevata percentuale dei pazienti sviluppa uno stato epilettico (SE) non convulsivo, che contribuisce in modo significativo al deterioramento cognitivo. ^[65,68] Tra i sintomi più comuni si riscontrano stupore, vertigini, fissazioni, mancanza di motivazione e di risposta ad uno stimolo. ^[66,69,78]

I bambini possono soffrire di disturbi dello sviluppo e comportamentali nel corso della malattia, quali aggressività, iperattività, tratti autistici e alterazioni del sonno. ^[66,79,80]

Un'anamnesi medica approfondita permette di ricostruire il decorso della malattia e di distinguere i diversi tipi di episodi clinici, fornendo così informazioni cruciali per la diagnosi di LGS. ^[66]

2.5.6 Diagnosi

Il percorso diagnostico prevede l'esecuzione di emocromo completo (CBC), glucosio, calcio, magnesio, analisi di funzionalità epatica e renale, elettroliti sierici, esame delle urine, ammoniemia, screening di sostanze tossiche, acido lattico, profilo acilcarnitine, aminoacidi sierici e acidi organici urinari. La conferma diagnostica della LGS si ottiene mediante EEG interictale, che evidenzia un'attività punta-onda lenta generalizzata $\leq 2,5$ Hz, con ampiezza predominante nella zona frontale. ^[66]

Ulteriori esami essenziali per diagnosticare la patologia sono EEG eseguito sia mentre il paziente è sveglio, sia quando dorme. ^[66,69,78] Inoltre, il medico può richiedere un EEG video, una RM e

analisi genetiche, tra cui pannello genico e microarray cromosomico. La RM non è indispensabile per formulare la diagnosi, ma viene eseguita generalmente per individuare una causa sottostante.^[66]

2.5.7 Criteri diagnostici secondo ILAE

L'ILAE ha definito i criteri diagnostici per la LGS. Di seguito, viene proposta una schematizzazione efficace per riassumere i criteri ILAE: ^[66,80]

1. criteri obbligatori:

- ✓ presenza di crisi toniche;
- ✓ presenza di almeno un altro tipo di crisi (es: atoniche, miocloniche, tonico cloniche generalizzate, assenze atipiche, stato epilettico non convulsivo, focali con alterazione della consapevolezza, spasmi epilettici);
- ✓ EEG con caratteristiche specifiche:
 - complessi punta-onda lenti generalizzati con frequenza $\leq 2,5$ Hz (o anamnesi di questo riscontro su EEG precedente);
 - attività parossistica veloce generalizzata nel sonno (o anamnesi di questo riscontro su EEG precedente);
- ✓ esordio: entro i 18 anni di età;
- ✓ farmacoresistenza associata a compromissione intellettiva lieve-profonda.

2. criteri di esclusione (se è presente, la diagnosi di LGS non può essere fatta):

- ✓ EEG con anomalie focali persistenti senza un pattern punta-onda generalizzato.

3. criteri di allerta (la presenza non esclude LGS, ma richiede cautela/maggiore approfondimento):

- ✓ risposta fotica eccessiva a basse frequenze, questo potrebbe suggerire la presenza di una malattia Ceroidolipofusinosi Neuronal di tipo 2 (CLN2);
- ✓ esordio a età ≥ 8 anni. ^[66,80]

2.5.8 Terapia farmacologica

Il trattamento farmacologico con gli ASMs è cruciale nella LGS, ma la gestione clinica è resa complessa dalla resistenza ai farmaci, dall'eterogeneità delle crisi e dalla necessità di approcci terapeutici multimodali. ^[66]

È raccomandato l'uso di VPA quale agente di prima linea, per la sua efficacia su vari tipi di crisi. Solitamente avviato in monoterapia, richiede spesso un'associazione farmacologica con LTG e CLB, per una migliore gestione delle crisi. ^[66,81] A causa del suo profilo teratogeno, è controindicato nelle donne in gravidanza o in età fertile, salvo nei casi in cui non siano disponibili opzioni terapeutiche altrettanto efficaci.

La LTG è indicata per il trattamento delle crisi tonico-cloniche ed è stata autorizzata nei pazienti pediatrici con età ≥ 2 anni. Può inoltre apportare miglioramenti a livello comportamentale, emotivo e linguistico. ^[66,81,82] Anche il TPM, si è rivelato efficace per trattare le crisi tonico-cloniche, in età ≥ 2 anni, in “add-on” ad altri ASMs. ^[66,81,83]

VGB, ZNS, ETS, CZP e LEV sono stati usati, ma le evidenze sulla loro efficacia sono ancora limitate. ^[66,81]

Il CLB è usato per il controllo delle assenze atipiche, in terapia “add-on”, nei bambini con età ≥ 2 anni. Si tratta di una BDZ a lunga emivita. ^[66,84,85]

Il FLB è impiegato per le crisi atoniche e tonico-cloniche, solo in casi refrattari, dato il profilo di effetti collaterali severi. ^[66,86,87,88]

Anche la RFM tratta le crisi atoniche e tonico-cloniche, in questo caso nei pazienti adulti e pediatrici di età ≥ 4 anni. ^[66,89]

Il CBD in soluzione orale, è un farmaco di nuova introduzione, somministrato in età ≥ 2 anni, diminuisce le crisi con cadute e altre tipologie. ^[66,90,91,92]

L'uso di PHT, CBZ, OXC, GBP, LCM e PB non è indicato per il peggioramento delle crisi. ^[66,93]

I corticosteroidi e immunoglobuline per via parenterale (endovenosa) diminuiscono la comparsa delle crisi, ma mancano evidenze cliniche solide a supporto della loro efficacia. ^[66,94,95]

2.5.9 Gestione non farmacologica

Altre strategie terapeutiche efficaci non farmacologiche includono la KD, la dieta Atkins modificata (MAD) e la dieta a basso indice glicemico (LGIT). ^[66,96,97,98]

In casi selezionati, solitamente di fronte all'inefficacia dei primi due ASMs, si può intervenire con la VNS e la chirurgia cerebrale. ^[66,98]

La VNS accompagna il trattamento farmacologico e induce un decremento significativo delle crisi atoniche e toniche. ^[66,99] Ai suoi effetti positivi, si associano anche benefici neuropsichiatrici.

La chirurgia cerebrale, invece, prevede la resezione, la CC e, in casi particolari, l'emisferectomia. Nei casi di LGS secondaria può essere presente una lesione trattabile chirurgicamente, come un tumore o una malformazione corticale, la cui rimozione può migliorare il controllo delle crisi. ^[66]

In presenza di crisi epilettiche bilaterali, la CC può rappresentare un'alternativa terapeutica efficace per il controllo di crisi atoniche, toniche e tonico-cloniche, poiché limita la trasmissione delle scariche tra gli emisferi. ^[66,100]

2.6 La Sindrome di Dravet: cenni introduttivi

Nel 1978, Charlotte Dravet descrisse la SD come una forma di epilessia mioclonica grave dell'infanzia (SMEI). ^[101,102] Si tratta di un disturbo raro genetico, che esordisce nella prima infanzia, caratterizzato da crisi farmacoresistenti e da un progressivo declino dello sviluppo neurocognitivo. Le EE sono condizioni in cui l'attività epilettica stessa contribuisce al peggioramento delle funzioni cognitive e comportamentali, durante le fasi cruciali dello sviluppo cerebrale. ^[101,103]

La causa genetica della SD è una mutazione del gene SCN1A, che codifica per la subunità alfa-1 del canale del sodio voltaggio-dipendente (Nav1.1), localizzato sul cromosoma 2q24. ^[101,104]

La SD presenta un'evoluzione clinica legata all'età. In seguito all'esordio delle crisi, si osserva un progressivo deterioramento neurologico, sino ad arrivare a persistenti disturbi motori e cognitivi nell'età adulta. ^[101,105]

Le crisi associate alla sindrome sono eterogenee e includono episodi convulsivi, mioclonici, di assenza, focali, tonici e con alterazione dello stato di coscienza. ^[101,106]

I pazienti manifestano anche sintomi come incoordinazione motoria, tremori, disturbi del linguaggio e alterazioni dei movimenti legati a disfunzioni del sistema piramidale ed extrapiramidale. ^[101,107] Si riscontrano, anche, disturbi psichiatrici, come agitazione, aggressività, comportamenti ossessivi, atteggiamenti ripetitivi e tendenti all'accumulo patologico. ^[101,108]

I bambini affetti da questa patologia hanno un rischio di mortalità più elevato, anche se una parte di essi riesce a raggiungere l'età adulta. Tra le principali cause di decesso vi sono la SUDEP e lo SE. ^[101]

2.6.1 Epidemiologia

Per quanto concerne l'epidemiologia, l'incidenza varia tra 1/15.000-40.000, secondo quanto emerso da tre studi. ^[101,109,110,111] Inoltre, questa condizione interessa in egual modo sia il sesso maschile, sia quello femminile. ^[101,111]

2.6.2 Eziologia

In gran parte dei casi, le mutazioni si sviluppano spontaneamente; tuttavia, una percentuale compresa tra il 5% e il 10% è riconducibile a forme ereditarie legate allo spettro GEFS+ (epilessia genetica con convulsioni febbrili-plus). Nel sesso femminile, circa il 5% dei casi è attribuibile a varianti del gene PCDH19 (Xq22.1). In circa il 10% dei pazienti, non è possibile identificare una causa precisa. Ulteriori mutazioni genetiche individuate nei pazienti con fenotipo DS sono a carico dei geni GABRA1 (5q34), STXBP1 (9q34.11), SCN1B (19q13.12), SCN2A (2q24.3) e GABRG2 (5q34).^[112]

Il gene SCN1A codifica per Nav1.1, espresso dai neuroni inibitori GABAergici, la cui disfunzione porta ad una minore inibizione neuronale.^[101,113] Il malfunzionamento di questi neuroni caratterizza la fisiopatologia della SD.

2.6.3 Presentazione clinica

L'esordio delle crisi epilettiche è età-dipendente: fino ai 5 mesi, la maggior parte dei pazienti non ha crisi. I primi episodi compaiono tra i 5-8 mesi e possono essere innescati da stimoli come ipertermia, vaccini o durante il bagno, anche se a volte si verificano senza alcun fattore scatenante evidente.^[101,114] La crisi iniziale è generalmente tonico-clonica, di tipo focale o generalizzato.

Circa il 50% dei pazienti presenta un tracciato EEG con rallentamento dell'attività cerebrale. Nell'altra metà dei pazienti, l'attività di fondo risulta chiaramente lenta e disorganizzata. In alcuni casi, è possibile osservare onde a punta generalizzate o brevi sequenze di onde a polipunta rapide.^[101,115]

Intorno ai 2 anni, il ritardo dello sviluppo neurologico si nota particolarmente. Da quel momento, si verifica un progressivo deterioramento cognitivo e possono comparire disturbi del linguaggio, andatura instabile e alterazioni del sonno.^[112]

Inoltre, emergono disturbi comportamentali, quali disturbo dello spettro autistico (ASD), difficoltà di comunicazione, irascibilità, atteggiamenti oppositivi e disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD). Il declino delle funzioni cognitive e motorie contribuisce a peggiorare ulteriormente tali disturbi.^[101,116]

2.6.4 Diagnosi

La diagnosi si basa sull'osservazione dei segni clinici e, secondo quanto riportato dall'ILAE, nel corso del tempo, si possono osservare nove elementi distintivi della condizione ^[101,105,117], tra cui:

1. anamnesi familiare di epilessia o di crisi febbrili;
2. sviluppo neurologico regolare prima dell'esordio delle crisi;
3. insorgenza delle prime convulsioni entro il primo anno di vita;
4. presenza di un tracciato EEG con onde a punta o polipunte generalizzate;
5. comparsa di più tipi di crisi, tra cui miocloniche, focali, cloniche, generalizzate e assenze;
6. presenza di anomalie focali o fotosensibilità;
7. ritardo dello sviluppo dal 2° anno di vita;
8. peggioramento delle crisi accompagnate da febbre;
9. presenza di ridotto tono muscolare, disturbi del movimento e spasmi mioclonici intercritici, in seguito al declino cognitivo-motorio.

2.6.5 Gestione medica

Attualmente, non esiste una cura risolutiva per questa condizione, poiché i pazienti tendono a mostrare una scarsa risposta ai comuni ASMs. L'obiettivo principale della terapia è prevenire la comparsa delle crisi ed impedire lo SE. In un primo momento, farmaci come il VPA, CLB, STP e i bromuri sono utili nel controllo delle crisi febbrili. In particolare, la combinazione di STP con VPA e CLB può contribuire a ridurre in maniera significativa la durata e la ricorrenza delle crisi. Come terapie di supporto, possono essere impiegati anche la KD, il TPM e il LEV. Negli ultimi anni, sono stati introdotti due nuovi trattamenti per la SD: il CBD e la fenfluramina (FFA), che hanno mostrato una buona efficacia come terapie complementari. L'uso di bloccanti del sodio, come CBZ, OXC, LTG, PHT ed ESL, non è indicato per il rischio di peggioramento delle crisi. La gestione della sindrome può includere anche interventi riabilitativi, come fisioterapia, logopedia, terapie per lo sviluppo cognitivo e comportamentale e terapia occupazionale. ^[118]

La KD, introdotta per il trattamento dell'epilessia farmacoresistente, è caratterizzata da un elevato contenuto lipidico, tipicamente sottoforma di trigliceridi a lunga catena e da un apporto molto ridotto di carboidrati, mantenendo però una quantità idonea di proteine. Le proporzioni prevedono un rapporto di 4:1 - 3:1 tra lipidi e macronutrienti non lipidici, ovvero carboidrati + proteine.^[101,119] Secondo un'ipotesi, l'effetto antiepilettico deriverebbe dall'incremento dell'acetoacetato, ritenuto un agente anticonvulsivante secondo gli studi effettuati su modelli murini.^[101,107]

Le possibilità di intervento chirurgico nella SD sono piuttosto scarse. Tuttavia, tecniche come la DBS e i dispositivi per la VNS, si sono rivelate utili per ridurre le crisi convulsive improvvise. La DBS prevede la stimolazione del nucleo subtalamico e talamico anteriore per modulare l'attività epilettica, con risultati promettenti, ma supportati da studi clinici limitati. La FDA, nel 2018, ne ha autorizzato l'uso come terapia supplementare in pazienti con crisi parziali resistenti ad almeno tre ASMs.^[101,120]

La VNS, invece, consiste nell'installare un piccolo dispositivo nel collo e, quando si sospetta un'attività cerebrale anomala, invia segnali al nervo vago, al fine di sopprimerla. È indicata nei pazienti con epilessia farmacoresistente non candidati alla chirurgia, ma non è adatta a chi ha già avuto un intervento chirurgico senza risultati.^[101,121]

Le procedure chirurgiche convenzionali, come la lobectomia temporale (LT) e la CC, possono essere prese in considerazione solo dopo l'insuccesso di altri approcci terapeutici.^[101,105]

2.6.6 Il ruolo della fenfluramina

Tra le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, la FFA rappresenta l'ultimo ASM approvato per il trattamento delle crisi convulsive, in pazienti affetti da SD e LGS. Negli Stati Uniti (USA), è stata autorizzata per i pazienti di età pari o superiore ai 2 anni, anche in Unione Europea (UE), Regno Unito (UK) e Giappone trova impiego come trattamento di supporto nella stessa fascia di età.^[122,123]

La FFA possiede un profilo farmacodinamico multiplo, basato prevalentemente sull'interazione con i recettori della serotonina (5-HT) e sigma-1 (σ_1). L'attività serotoninergica della molecola favorisce, inoltre, un potenziamento della trasmissione inibitoria GABAergica, mediante diverse vie di segnalazione.^[122,124,125]

Innanzitutto, favorisce l'estensione della struttura ramificata dei dendriti nei neuroni GABAergici, regolando la trasmissione serotoninergica e inibitoria. In aggiunta, inibisce la

ricaptazione della 5-HT, tramite il blocco dei suoi trasportatori, potenziando così la segnalazione serotoninergica a livello sinaptico. Infine, favorisce il rilascio e la fusione delle vescicole contenenti 5-HT, determinando un incremento significativo della sua concentrazione nelle sinapsi. ^[122,124,125]

L'aumento dei livelli di 5-HT attiva diversi sottotipi recettoriali, tra cui 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₄, favorendo l'azione inibitoria del GABA e contrastando al contempo la trasmissione eccitatoria glutammatergica. ^[122,124,125]

L'attivazione del recettore (σ -1), una proteina chaperone, avviene in condizione di stress cellulare; tale recettore ricopre un ruolo importante nel regolare diversi fenomeni patologici e nel mantenere l'equilibrio funzionale della cellula. La FFA contribuisce a ridurre la trasmissione eccitatoria, attraverso vie che coinvolgono σ -1, ristabilendo l'omeostasi tra input eccitatori ed inibitori. ^[122,124,125]

Dati emergenti mostrano che gli effetti terapeutici della FFA non si limitano solo a sopprimere le crisi convulsive, ma includono anche miglioramenti delle funzioni cognitive, riconducibili alla modulazione positiva del recettore σ -1.

Un ulteriore aspetto di rilievo riguarda il profilo serotoninergico della FFA, che ha ricevuto un crescente interesse per il suo possibile coinvolgimento con i recettori 5-HT₄ nel tronco encefalico. Secondo quanto è emerso da studi su modelli murini, l'interazione con questo recettore permette di modulare la respirazione e di ridurre il rischio di SUDEP. ^[122,126]

In base all'opinione degli esperti, la FFA è considerata idonea nei pazienti che seguono una KD, in quanto è a basso contenuto di carboidrati digeribili e non ha lattosio. L'assorbimento del farmaco non subisce alterazioni significative in presenza di pasti ad alto contenuto lipidico, rendendone possibile l'assunzione concomitante, senza necessità di adattamenti dietetici. ^[122]

Sulla base dei dati emersi da uno studio di fase III, la FFA ha dimostrato di essere efficace nel diminuire in modo rilevante le crisi con caduta nei pazienti con LGS, se usato in combinazione con altri ASMs. ^[127]

Nel corso dello sviluppo clinico della FFA per la SD, l'efficacia del trattamento è stata valutata considerando soprattutto la capacità del farmaco di ridurre il numero di crisi convulsive mensili. ^[122,128,129,130]

Dati real world (RWD) hanno evidenziato che l'efficacia si estende anche ad altre forme di crisi epilettiche, oltre a quelle convulsive. ^[122,131,132]

Gli specialisti ritengono che la riduzione della frequenza delle crisi e la diminuzione delle crisi più debilitanti, come le crisi tonico-cloniche generalizzate, le crisi che provocano cadute durante

la veglia e quelle che si verificano nel sonno, rappresentino indicatori fondamentali per valutare l'efficacia della FFA, in maniera simile a quanto accade negli studi condotti in RWD. ^[122]

Oltre a questi aspetti sono stati considerati rilevanti altri parametri: nel caso della SD si considera importante anche la riduzione dell'uso di farmaci di emergenza, la diminuzione degli episodi di SE e il calo dei ricoveri in pronto soccorso. Per la LGS, invece, si considera importante la riduzione delle crisi con rischio di caduta e conseguenti traumi. In ultima analisi, un periodo di osservazione di 3-6 mesi è considerato sufficiente per valutare l'efficacia della FFA. Tuttavia, tale durata andrebbe adattata alle caratteristiche specifiche del singolo paziente, come ricorrenza, entità delle crisi ed esito terapeutico iniziale. ^[122]

La fenfluramina, attualmente commercializzata con il nome Fintepla, è un AED indicato per il trattamento aggiuntivo delle crisi comiziali associate a SD e LGS, nei pazienti con età ≥ 2 anni. Il medicinale è disponibile in soluzione orale in concentrazione pari a 2 mg/ml ed è soggetto a ricetta non ripetibile limitativa (RNRL), rilasciata da specialisti o centri ospedalieri autorizzati. ^[133]



Figura 5: Fenfluramina (Fintepla). ^[134]

Disponibile su: <https://www.ucbpharma.it/prodotti/fenfluramina>.

3. L'IMPIEGO CLINICO DELLA CANNABIS NELLA SINDROME DI DRAVET E NELLA SINDROME DI LENNOX-GASTAUT

3.1 CBD e THC

La *Cannabis sativa*, comunemente conosciuta come canapa o marijuana, è una specie originaria dell'Asia orientale, capace di produrre un'ampia varietà di componenti bioattive. Le molecole identificate sono oltre 500, tra cui 113 fitocannabinoidi ^[135,136,137] e 120 terpeni, responsabili dell'odore caratteristico. ^[135,137,138]

L'uso della cannabis ha origini molto antiche, anche a fini illeciti, ma negli anni sono emerse anche numerose applicazioni in campo medico. Gli effetti positivi esercitati sono analgesici, antinfiammatori, anticonvulsivanti, immunosoppressivi e antiemetici.

Nonostante le potenzialità terapeutiche, l'assunzione della cannabis può comportare declino cognitivo, problemi cardiovascolari come angina e ipertensione, disfunzioni del sistema nervoso autonomo, fenomeno di Raynaud e ulcere ischemiche. ^[135,138]

Il $\Delta 9$ -Tetraidrocannabinolo ($\Delta 9$ -THC) rappresenta il principale componente psicoattivo della cannabis, mentre il CBD è il principio attivo non psicoattivo principale. ^[134,136,138] A differenza del $\Delta 9$ -THC, il CBD non induce effetti psicotropi e possiede interessanti proprietà terapeutiche. Questo composto modula numerosi processi biologici, tra cui l'infiammazione, lo stress ossidativo, la sopravvivenza cellulare, la percezione del dolore, la vasodilatazione e l'eccitabilità cellulare, intervenendo così in molteplici condizioni fisiologiche e patologiche. ^[135]

Il CBD mostra potenziale terapeutico in vari ambiti, inclusi ansia, dolore cronico, disturbi mentali, patologie cardiache e, addirittura, tumori. ^[135]

I cannabinoidi sono composti chimici caratterizzati da una struttura terpenofenolica contenente 21 atomi di carbonio, in grado di legarsi ai recettori del sistema endocannabinoide (ECS). Si distinguono due principali categorie di sostanze che agiscono su questo sistema: gli endocannabinoidi, messaggeri endogeni lipidici, e i fitocannabinoidi, di origine vegetale, contenuti nella cannabis. La struttura chimica dei fitocannabinoidi presenta marcate differenze rispetto a quella degli endocannabinoidi. La durata della loro azione può variare ed estendersi in funzione della via di somministrazione e delle caratteristiche metaboliche individuali. Oltre ad agire sull'ECS, possono influenzare l'organismo attraverso altre vie non dipendenti da questo

sistema. Alcuni meccanismi del CBD coincidono con quelli degli endocannabinoidi, altri invece funzionano in modo autonomo. ^[135,136,137,138]

Sebbene il CBD e il THC abbiano la stessa formula molecolare ($C_{21}H_{30}O_2$), le loro strutture sono diverse. ^[135,140,141] Il THC possiede un anello ciclico, mentre il CBD ha un gruppo ossidrilico (figura 8). ^[135,142,143] La presenza del doppio legame esociclico saturo C-C nel CBD non consente la sua trasformazione nel Δ^9 -THC, la sostanza responsabile degli effetti psicoattivi.



Figura 6: Struttura chimica del THC e CBD. ^[144] Tratto da CBD e THC, le differenze. Disponibile su: https://www.svapolab.it/smartblog/2_cbd-thc-differenze.html.

Il THC e il CBD agiscono in modo differente sull'organismo umano. Il THC è noto per le sue proprietà psicoattive, ovvero in grado di alterare le funzioni mentali, causare euforia e indurre modifiche della percezione sensoriale. Al contrario, il CBD non genera effetti psicotropi, anzi può addirittura attenuare quelli del THC. Per questo motivo, è studiato in ambito terapeutico come ansiolitico, antidepressivo, antinfiammatorio e antidolorifico, senza indurre alterazioni cognitive. ^[145]

Il THC, nonostante la sua azione psicotropa, trova impiego in ambito medico per attenuare il dolore, aumentare l'appetito e contrastare l'emesi e il vomito, sintomi che si riscontrano, in particolar modo, durante la chemioterapia. ^[145]

Il CBD agisce in modo indiretto sull'ECS, invece il THC interagisce direttamente con i recettori CB1, provocando effetti psicoattivi. Dal punto di vista normativo, il CBD è consentito, mentre il

THC è soggetto a restrizioni o vietato, salvo nei Paesi che ne autorizzino l'uso terapeutico e/o ricreativo.^[145]

3.2 Il sistema endocannabinoide

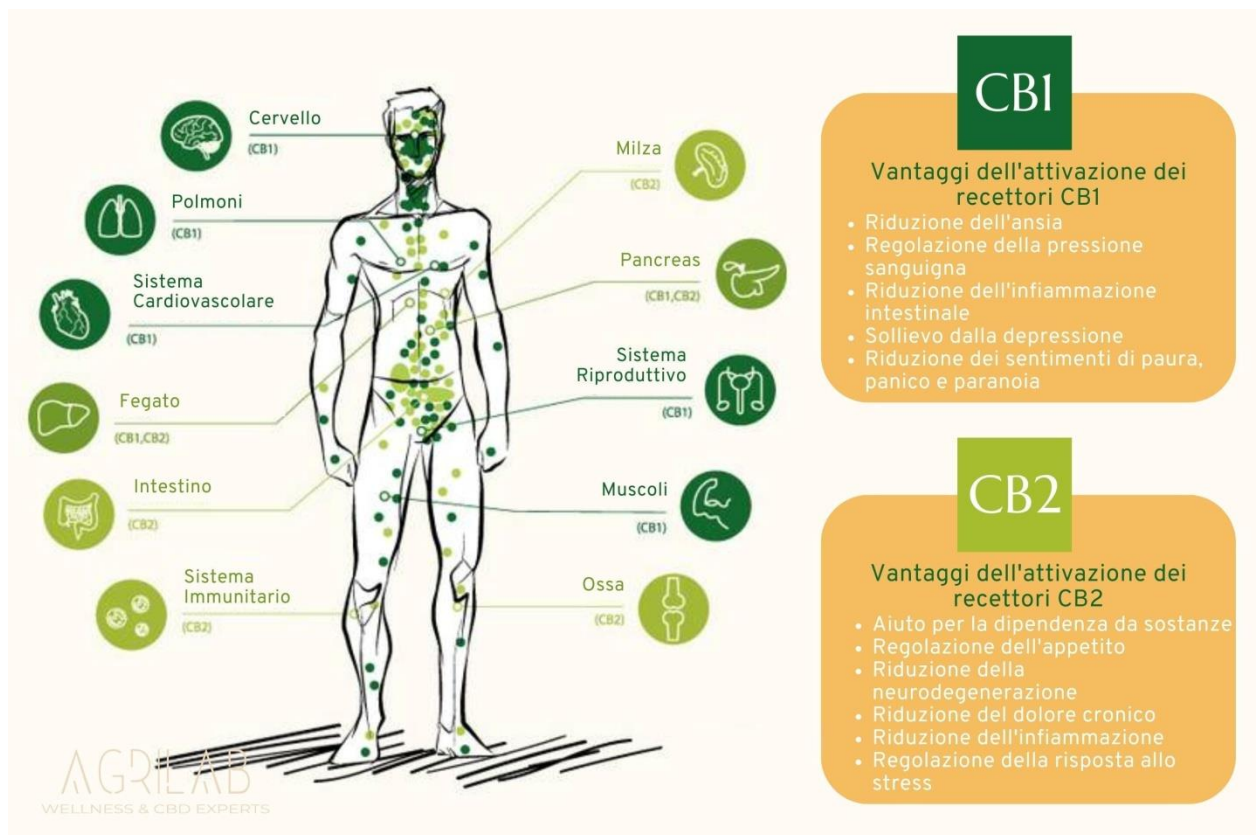


Figura 7: Il sistema endocannabinoide. ^[146] Tratto da Il sistema endocannabinoide. Disponibile su: <https://agrilab-shop.com/blogs/cbd/il-sistema-endocannabinoide>.

L'ECS è un complesso biologico di segnalazione intercellulare dell'organismo umano, che riveste un ruolo cruciale nel regolare diversi processi fisiologici. Una delle sue funzioni principali è aiutare l'organismo a mantenere il bio-equilibrio, ovvero rendere stabile l'ambiente interno, nonostante le oscillazioni provenienti dall'esterno. È formato da tre elementi primari: gli endocannabinoidi, i recettori e gli enzimi. ^[147]

Gli endocannabinoidi sono composti endogeni che, una volta rilevati cambiamenti esterni, stimolano specifici recettori (CB1 e CB2), al fine di innescare delle risposte cellulari. Tra questi, i primi ad essere stati identificati sono l'anandamide e il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG), entrambi prodotti in caso di necessità e rapidamente degradati una volta aver completato il loro compito. ^[147]

I recettori CB1 sono localizzati prevalentemente a livello neuronale nel SNC. Le aree di maggiore concentrazione sono: l'amigdala, l'ippocampo, il cervelletto, i gangli e la corteccia cerebrale. Queste regioni sono coinvolte nella regolazione di processi fisiologici come umore, movimento, funzioni cognitive, apprendimento e memoria. Inoltre, tali recettori sono presenti in densità inferiore a livello muscolare, cardiovascolare, epatico, polmonare e riproduttivo. ^[147]

Al contrario, i CB2 si trovano soprattutto in cellule periferiche di organi come colon, pancreas, ossa e sistema immunitario. ^[147]

I cannabinoidi agiscono prevalentemente attraverso i recettori CB1, modulando processi neurofisiologici, quali il tono dell'umore, la nocicezione e le funzioni mnemoniche. Parallelamente, interagiscono con il recettore CB2, attivando una serie di risposte antinfiammatorie e immunomodulatorie, che riducono i segni dell'infiammazione e la migrazione di cellule immunitarie. Inoltre, è documentata l'interazione dei cannabinoidi con altri recettori, ampliando così il loro profilo farmacodinamico. In particolar modo, esercitano la loro azione sul recettore vanilloide potenziale transitorio-1 (TRPV1), implicato nella trasduzione degli stimoli dolorifici, e sul recettore 5-HT1A, coinvolto nella regolazione del tono dell'umore e dei disturbi d'ansia. ^[148]

3.3 Come agisce il CBD?

Nonostante il meccanismo esatto del CBD non sia ancora completamente noto e i bersagli coinvolti possano essere diversi, le evidenze precliniche identificano tre specifici target responsabili della sua azione anticonvulsivante. Il CBD, infatti, riduce l'eccitabilità neuronale tramite l'antagonismo sui recettori GPR55, la desensibilizzazione dei recettori TRPV1 e l'inibizione del trasporto dell'adenosina. ^[149]

Il recettore GPR55 è un recettore orfano accoppiato a proteine G (GPCR) con espressione particolarmente elevata a livello cerebrale. ^[149,150]

GPR55 si accoppia preferenzialmente alle proteine Gq, G12 e G13, attivando vie intracellulari che portano al rilascio di calcio (Ca^{2+}) dai depositi intracellulari, tramite l'inositolo trifosfato (IP_3) e l'attivazione di molecole come RhoA e fosfolipasi C. ^[149]

Il CBD antagonizza GPR55, inibendo il rilascio di calcio intracellulare e riducendo le correnti eccitatorie e l'attività convulsiva. Nel 2007, uno studio ha identificato molteplici agonisti di tale recettore ^[149,151], tra cui il lisofosfatidilinositolo (LPI). Attivato dal ligando endogeno LPI, il

GPR55 amplifica la neurotrasmissione eccitatoria, contribuendo all'ipereccitabilità neuronale. Il CBD blocca le vie di segnalazione attivate dal LPI. ^[149,152]

L'aspetto rilevante riguarda proprio il rapporto tra GPR55 ed eccitabilità neuronale; in particolar modo, nel contesto fisiopatologico dell'epilessia, infatti, è stata dimostrata un'aumentata espressione di tale recettore nell'ippocampo di soggetti epilettici. ^[149,153]

Inoltre, il CBD ha bloccato in modo rilevante l'aumento della frequenza delle correnti postsinaptiche eccitatorie in miniatura (mEPSC), mediato da GPR55, nei neuroni sia di tessuti sani, che epilettici. ^[149]

Un altro bersaglio molecolare del CBD è l'adenosina, spesso definita come l'agente dalle proprietà anticonvulsivanti e neuroprotettive del cervello ^[149,154], svolge un ruolo importante nella regolazione dell'eccitabilità neuronale. ^[149,155]

In risposta a stress o lesioni cellulari, viene rilasciata e agisce su suoi recettori (A1, A2A, A2B, A3) per regolare l'attività neuronale, l'infiammazione e altri processi fisiologici. ^[149]

L'azione dell'adenosina sul recettore A1 è fondamentale nella terminazione delle crisi epilettiche, poiché inibisce l'afflusso di calcio presinaptico e potenzia le correnti di potassio, riducendo l'eccitabilità delle cellule neuronali. ^[149,156]

Il CBD esercita la sua azione inibendo il trasportatore nucleosidico equilibrativo-1 (ENT1), con conseguente riduzione della ricaptazione dell'adenosina e del rilascio del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α). ^[149,157] L'aumento dell'adenosina extracellulare riduce l'ipereccitabilità e la neurotrasmissione.

In aggiunta, il CBD diminuisce l'assorbimento di adenosina marcata con trizio ([³H] adenosina) nei sinaptosomi corticali di ratto a basse concentrazioni micromolari. ^[149,158]

Infine, il CBD agisce sul recettore TRPV1, regolatore chiave dell'eccitabilità neuronale ^[149,159], la cui espressione aumenta in condizioni epilettiche. ^[149,160]

Il CBD si comporta come un agonista del TRPV1, stimolandolo inizialmente, per poi indurre una rapida desensibilizzazione, che riduce gli effetti eccitatori del recettore. Questa duplice azione si è dimostrata efficace nel mitigare l'ipereccitabilità e ridurre le convulsioni nei modelli sperimentali *in vitro*. ^[149,161]

In un recente studio su un modello murino di crisi generalizzate acute, è stato osservato che l'aumento dose-dipendente della soglia convulsiva, mediato dal CBD e osservato nei topi wildtype, è stato significativamente attenuato nei topi knockout (KO) per TRPV1, ovvero privi del gene che codifica per il recettore. Tale effetto suggerisce che TRPV1 rappresenti un target molecolare essenziale per l'azione anticonvulsivante del CBD. ^[149,162]

3.4 Efficacia del CBD in pazienti con Sindrome di Dravet: studi clinici a supporto

L'efficacia del CBD nella riduzione delle crisi convulsive in pazienti con SD è stata confermata da due studi clinici controllati randomizzati (RCT), condotti in doppio cieco e controllati con placebo. In entrambi i trial è stata impiegata una soluzione orale di CBD.

Nel primo studio (GWPCARE1 Parte B), la somministrazione di CBD, alla dose di 20 mg/kg/die (4 settimane al basale, 2 di titolazione, 12 di mantenimento e 10 di diminuzione graduale) in 120 pazienti con DS (2-18 anni; ≥ 4 crisi convulsive/mese), ha mostrato una riduzione mediana della frequenza mensile di crisi convulsive del 38,9% rispetto al 13,3% del gruppo placebo. Inoltre, nei soggetti trattati con CBD, è stato registrato un miglioramento (misurato con la scala *Patient or Caregiver Global Impression of Change*, scala P/CGIC) delle condizioni generali del 62% rispetto al 34% del gruppo placebo. ^[163,164]

Nel secondo studio (GWPCARE2), la somministrazione di CBD 10 o 20 mg/die con gruppo placebo su 198 soggetti affetti da DS per 14 settimane ha mostrato un tasso di risposta (proporzione di soggetti con una riduzione delle crisi convulsive $\geq 50\%$) significativamente più alto rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, i dati hanno mostrato una riduzione più marcata, a favore del CBD, della frequenza delle crisi totali e convulsive, rispetto al gruppo placebo, dove i cali si sono rivelati più contenuti. ^[163]

3.5 Efficacia del CBD in pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut: studi clinici a supporto

L'efficacia del CBD, come intervento terapeutico "add-on" in pazienti pediatrici e adulti affetti da LGS, è stata testata in due studi clinici randomizzati in doppio cieco e controllati con placebo (GWPCARE3 e GWPCARE4).^[163,165,166]

Nel primo studio (GWPCARE3), è stato somministrato CBD 10 o 20 mg/kg/die e placebo a 225 soggetti con età compresa tra 2-55 anni, con più di una crisi generalizzata negli ultimi 6 mesi e 2 "drop seizures" (crisi con caduta) nel periodo basale di 4 settimane.^[163]

Nel secondo studio (GWPCARE4), invece, è stato somministrato solo CBD 20 mg/kg o placebo su 171 pazienti.^[163]

In entrambi gli studi, l'aggiunta del CBD ha notevolmente ridotto la frequenza mensile delle crisi con caduta, con un profilo di sicurezza accettabile.^[163]

Inoltre, si è osservata una riduzione significativa della frequenza delle crisi totali, e non solo di quelle con caduta, nei gruppi CBD rispetto al gruppo placebo.^[163]

Al termine degli RCT appena descritti, la maggior parte dei pazienti è stata successivamente inclusa in uno studio di estensione in aperto (OLE) (GWPCARE5), che ha coinvolto complessivamente 630 soggetti: 264 con SD e 366 con LGS. I partecipanti hanno ricevuto un trattamento con CBD add-on, fino a 30 mg/kg/die, per un periodo variabile tra 1 e 3 anni e un follow-up di 12 settimane.^[163,167,168]

Nei pazienti con SD, il tasso di risposta è stato del 40%, con una riduzione della frequenza di crisi convulsive nei primi tre mesi del 37,5%, mantenuta fino a 48 settimane. La frequenza di tutte le crisi è calata tra il 39-50%^[163,166] e 5 pazienti sono rimasti liberi da crisi nelle ultime 12 settimane. Invece, in circa la metà dei pazienti con LGS si è ottenuta una riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi con caduta.^[163,168] Alla prima visita di controllo, la frequenza delle crisi con caduta si era ridotta in media del 48,2%, mentre la riduzione di tutte le crisi è stata del 47,7%. I benefici clinici si sono mantenuti nel tempo, senza segni di tolleranza al trattamento. Il trattamento con CBD è stato interrotto da 75 pazienti con DS (28%) e da 67 pazienti con LGS (18%), principalmente a causa di eventi avversi (EA) o ritiro del consenso del paziente/familiare.^[163]

Quindi, per concludere, il CBD, utilizzato come terapia aggiuntiva a lungo termine in pazienti con SD e LGS, ha mostrato:

- riduzioni clinicamente significative e persistenti della frequenza delle crisi;

- un profilo di efficacia sostenuto nel tempo;
- una buona tollerabilità complessiva, pur con tassi di interruzione non trascurabili, dovuti a EA o ritiro del consenso del genitore/paziente.

La figura 8 mostra una sintesi dei principali RCT che sono stati determinanti per ottenere l'approvazione ufficiale del CBD, come trattamento aggiuntivo, nei pazienti con crisi epilettiche farmaco-resistenti, affetti da DS, LGS e TSC.

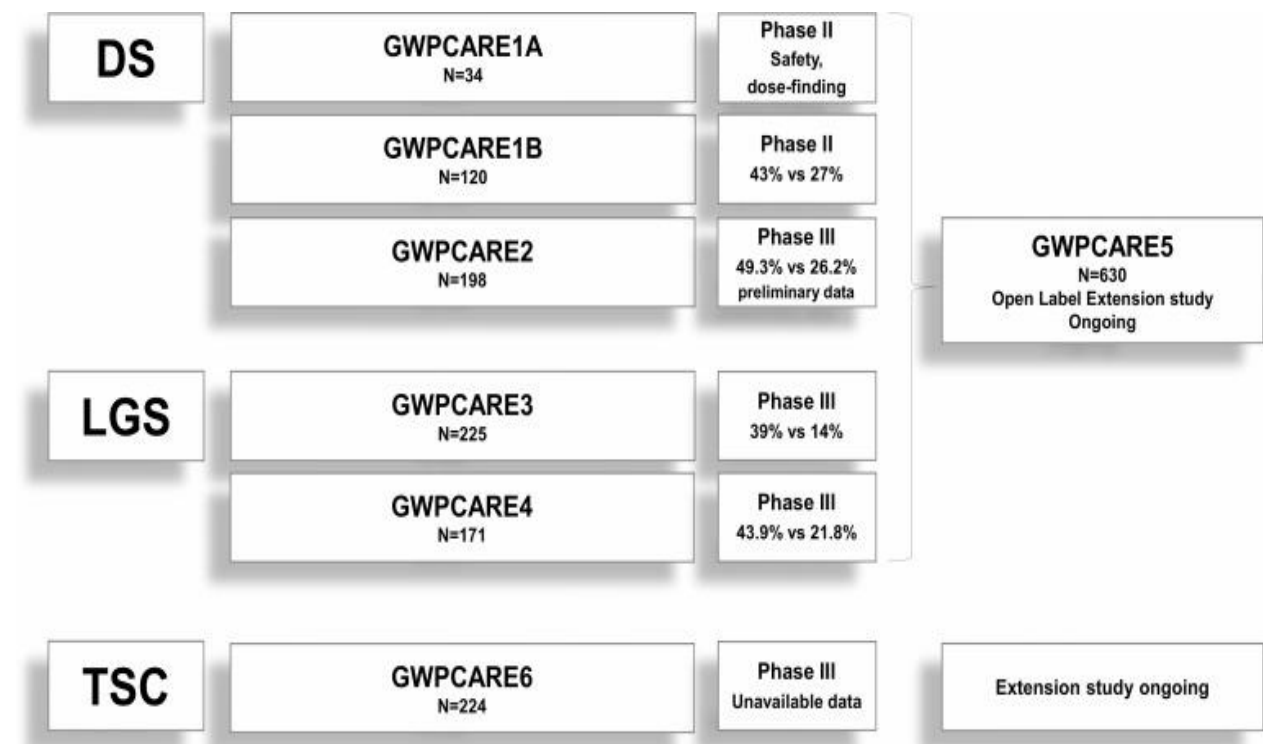


Figura 8: RCT eseguiti su pazienti con SD, LGS e TSC. ^[169] Tratto da Cannabinoidi nel trattamento dell'epilessia: stato attuale e prospettive future. Disponibile su: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7012327/>.

3.6 Profilo di tollerabilità

CBD CONTRINDICAZIONI	
POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DEL CBD	COSA FARE?
SECCHENZA DELLE FAUCI	BEVI ACQUA
INTERAZIONE CON I FARMACI	INFORMATI PRIMA CON IL TUO MEDICO
ABBASSAMENTO DELLA PRESSIONE SANGUIGNA	DIMINUISCI LA QUANTITÀ DI CBD
SONNOLENZA	NON GUIDARE DIMINUISCI IL LA QUANTITÀ DI CBD DATTI 4 SETTIMANE PER TROVARE LA QUANTITÀ DI CBD CHE FA PER TE
CAMBIAMENTI NELL'APPETITO	DATTI 4 SETTIMANE PER TROVARE LA QUANTITÀ DI CBD CHE FA PER TE
DIARREA	RIDUCI PROGRESSIVAMENTE LA QUANTITÀ DI CBD

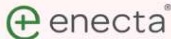


Figura 9: CBD controindicazioni. ^[170] Tratto da CBD controindicazioni: effetti collaterali del cannabidiolo. Disponibile su: <https://www.enecta.it/pages/cbd-effetti-collaterali?>

Gli effetti indesiderati, più frequentemente osservati (con una incidenza pari o superiore al 10%), comprendono disturbi gastrointestinali (59,5%), sonnolenza (16,7%), riduzione dell'appetito (16,5%), aumento dei livelli degli enzimi epatici alanina aminotrasferasi (ALT) e aspartatoaminotrasferasi (AST) (12,8%) e stanchezza (11,4%). Nella maggior parte degli studi analizzati, il CBD è stato somministrato in combinazione con un altro farmaco. ^[171]

Gravi eventi avversi (SAE) al CBD sono stati riportati soltanto in tre studi, tutti condotti su pazienti con epilessia. ^[171,172,173,174] In ciascuno di questi casi, gli eventi si sono verificati nell'ambito di trattamenti con CBD a dosaggi compresi tra 20 e 50 mg/kg/die, somministrati come terapia aggiuntiva ad altri ASMs, tra cui CLB e VPA. Le reazioni avverse, più comunemente riscontrate, includevano un aumento significativo delle transaminasi epatiche ALT/AST, con valori superiori a tre volte il limite massimo, crisi epilettiche (1,3%) e comparsa

di rash cutaneo (1,1%). È stato osservato che dosaggi superiori a 25 mg/kg/die sono associati ad una maggiore incidenza di SAE.

Un altro effetto collaterale del CBD è l'effetto ipotensivo, che può essere però vantaggioso per chi soffre di pressione alta. Tuttavia, in persone con pressione già bassa, l'assunzione di CBD dovrebbe essere valutata con attenzione e sotto consiglio medico. Secondo uno studio del 2017, una singola somministrazione di CBD è in grado di ridurre la pressione a riposo nei soggetti sani e attenuare anche la risposta pressoria allo stress. ^[175]

Il CBD può influenzare il metabolismo di diversi farmaci, alterando la velocità con cui vengono degradati dall'organismo. Questo può portare a variazioni dei livelli plasmatici dei farmaci, amplificandone o riducendone l'efficacia e aumentando il rischio di effetti collaterali. Ad esempio, alcuni ASMs, come il BRV, CBZ, CLB e TPM, possono causare un aumento dei livelli ematici del CBD. Lo stesso effetto può verificarsi con farmaci immunosoppressori, come everolimus e tacrolimus, somministrati per prevenire il rigetto in seguito a trapianti d'organo, così come il metadone, impiegato nella gestione della dipendenza da oppioidi. ^[176]

Altri medicinali che possono interagire significativamente con il CBD includono l'amitriptilina, il warfarin, l'omeprazolo, la nicotina, il litio e la chetamina. ^[176]

Inoltre, l'assunzione concomitante di CBD con sedativi come PB, alcol, morfina o benzodiazepine, può potenziarne gli effetti sedativi, provocando eccessiva sonnolenza e sopore. ^[176]

Al contrario, alcuni farmaci come la PHT e la rifampicina, possono accelerare il metabolismo del CBD, riducendone i livelli nel sangue e, di conseguenza, la sua efficacia. ^[176]

Infine, l'interazione tra CBD e farmaci, come levotiroxina, warfarin e alcuni ASMs, può portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi, amplificandone gli effetti terapeutici e collaterali. Particolare attenzione va posta alla combinazione con VPA, poiché entrambi possono esercitare un effetto epatotossico; il loro uso simultaneo potrebbe quindi aumentare il rischio di danno epatico. ^[176]

3.7 Epidiolex



Figura 10: Epidiolex. ^[177] Tratto da Epidiolex, il farmaco a base di CBD per l'epilessia autorizzato in Italia per il rimborso. Disponibile su:
<https://www.cannabisterapeutica.info/it/epidyolex-il-farmaco-a-base-di-cbd-per-lepilessia-autorizzato-in-italia-anche-per-il-rimborso.html>.

L'Epidiolex è una formulazione orale altamente purificata di CBD di origine vegetale, autorizzata negli USA, per il trattamento delle crisi epilettiche associate alla LGS, alla DS e alla TSC in pazienti a partire da 1 anno di età. ^[178,179]

Nell'UE e UK, il medicinale è autorizzato per le stesse indicazioni, ma in pazienti a partire dai 2 anni di età. Per le forme associate a LGS e DS, l'impiego del CBD è raccomandato in combinazione con CLB. ^[178,180]

L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) si è basata su dati derivanti da RCT di fase 3, che hanno evidenziato una riduzione significativa della frequenza delle crisi epilettiche e un profilo di sicurezza favorevole. ^[178,181,165,173,182]

In Italia, la commercializzazione di Epidiolex è gestita dalla casa farmaceutica Jazz Healthcare Italy e la dispensazione avviene tramite RNRL, prescritta esclusivamente da centri ospedalieri o specialisti autorizzati. ^[183]

Il farmaco è disponibile in soluzione orale alla concentrazione di 100 mg/ml, confezionato in flaconi da 100 ml. ^[183] Nel trattamento della LGS e della DS, il CBD viene inizialmente

somministrato alla dose di 2,5 mg/kg due volte al giorno (5 mg/kg al giorno) per una settimana.^[183] Trascorso tale periodo, è indicato il passaggio alla dose di mantenimento, pari a 5mg/kg ogni 12 ore (10 mg/kg/die).^[183]

Qualora clinicamente indicato e ben tollerato, è possibile procedere con incrementi settimanali di 2,5 mg/kg per dose fino a un massimo di 10 mg/kg due volte al giorno (20 mg/kg/die).^[183]

Ogni aumento, oltre i 10 mg/kg/die, deve essere effettuato con cautela, tenendo conto degli effetti positivi, delle possibili reazioni avverse e rispettando il monitoraggio clinico.^[183]

La risposta clinica a Epidiolex può variare in maniera significativa tra i pazienti, richiedendo, pertanto, un approccio terapeutico personalizzato.^[178,184,185,186]

In alcuni casi, l'effetto terapeutico si può manifestare già entro due settimane dall'inizio del trattamento; tuttavia, il raggiungimento della dose ottimale può richiedere un periodo più prolungato, generalmente compreso tra 3 e 4 mesi. Vari fattori possono influenzare il tempo necessario per raggiungere l'effetto desiderato. Tra questi, compare la ricorrenza delle crisi e l'uso combinato con altri ASMs. Il medico curante è chiamato a stabilire sia la dose target iniziale, sia la velocità di incremento posologico, considerando la risposta precedente ad altri ASMs e gli obiettivi clinici stabiliti.

È ben documentato che l'assunzione di cibo, al momento della somministrazione di Epidiolex, modifica la sua farmacocinetica. In particolare, si verifica un incremento della biodisponibilità, fino a circa quattro volte, quando il farmaco viene assunto con alimenti ad alto contenuto lipidico. Un aumento meno marcato, pari a circa tre volte, è stato osservato con pasti a basso contenuto di grassi.^[178,187,188]

L'assunzione deve essere costante, può avvenire sia a stomaco vuoto, che pieno ed è compatibile con regimi dietetici specifici, inclusa la KD.^[178]

Come è stato descritto precedentemente, i meccanismi esatti attraverso cui il CBD esplica i suoi effetti anticonvulsivanti non sono ancora del tutto definiti, ma è stato dimostrato che tali effetti non dipendono dall'interazione con i recettori CB1 e CB2.

Le evidenze disponibili indicano che il CBD agisce riducendo l'ipereccitabilità neuronale, principalmente attraverso due vie:

1. regolazione del Ca^{2+} intracellulare, tramite l'attività modulatrice su GPR55 e TRPV1, recettori implicati nella trasmissione neuronale;
2. potenziamento della segnalazione adenosinergica, tramite l'inibizione del trasportatore

ENT-1, responsabile del reuptake dell'adenosina. ^[189]

Tali meccanismi contribuiscono a modulare l'attività sinaptica e a ridurre la suscettibilità alle crisi epilettiche.

Nei pazienti in terapia concomitante con CBD e CLB, è stato riscontrato un potenziale effetto sinergico anticonvulsivante, dovuto ad una reciproca interazione farmacocinetica tra i due farmaci. Tale interazione comporta un aumento dei loro principali metaboliti attivi: il 7-idrossicannabidiolo (7-OH-CBD), la cui concentrazione aumenta di circa 1,5 volte, e il N-desmetilclobazam (N-CLB), i cui livelli aumentano fino a circa tre volte. ^[189]

Negli RCT condotti su pazienti trattati con Epidiolex, gli EA più frequentemente riportati sono stati sonnolenza e diarrea.

È stato inoltre osservato un aumento di ALT/AST > 3 volte il limite superiore della norma (ULN), con maggiore incidenza nei soggetti trattati con Epidiolex rispetto al placebo. Le alterazioni enzimatiche si sono verificate prevalentemente in pazienti che assumevano VPA in co-somministrazione. ^[178,181,165,173]

Nei pazienti trattati con Epidiolex, non è necessaria una variazione preventiva della terapia intestinale, dato che la diarrea si presenta solo in una percentuale limitata di casi. ^[178,179] In presenza di questo EA, la gestione può essere ottimizzata mediante la diminuzione dei lassativi, la riduzione della titolazione della dose, l'introduzione di un regime dietetico mirato al controllo dei sintomi gastrointestinali e la suddivisione totale giornaliera di Epidiolex in somministrazioni più frequenti, rispetto al consueto schema bifasico. Qualora tali interventi non risultino sufficienti a contenere la diarrea, può essere presa in considerazione una riduzione della dose di Epidiolex.

All'inizio del trattamento, è fondamentale controllare la funzionalità epatica, mediante la valutazione dei livelli sierici di AST, ALT e bilirubina totale. La valutazione dei parametri viene effettuata prima di iniziare il trattamento e poi successivamente a 1, 3 e 6 mesi. In seguito, il controllo della funzionalità epatica dovrebbe proseguire con cadenza periodica o secondo raccomandazione clinica. Il monitoraggio risulta particolarmente rilevante nei pazienti in terapia concomitante con VPA, data la maggiore incidenza di alterazioni epatiche osservata con questa associazione farmacologica. ^[178,179]

La sonnolenza è un altro effetto indesiderato dell'Epidiolex, che si può manifestare anche in assenza di terapia combinata, sebbene la sua incidenza aumenti significativamente in associazione con il CLB. ^[178,179] La sintomatologia sedativa può essere transitoria e può risolversi spontaneamente in breve tempo, senza modificare la posologia. Qualora venisse

introdotto un farmaco ad azione sedativa in associazione a Epidiolex, è opportuno iniziare a dosaggio ridotto e procedere con una titolazione graduale. L'assunzione contemporanea di Epidiolex e CLB causa sedazione diurna e per tale motivo può essere utile modificare lo schema posologico, al fine di ottimizzare il regime terapeutico. Ad esempio, si può aumentare la quota serale di Epidiolex e/o CLB, oppure si può adottare una somministrazione unica giornaliera (QD) di un solo farmaco o di entrambi.

Epidiolex può agire come inibitore di isoforme enzimatiche appartenenti alla famiglia del citocromo P450 (CYP450), come CYP2C9 e CYP2C19, aumentando il rischio di alterare il profilo farmacocinetico di numerosi farmaci co-somministrati e causare implicazioni cliniche, in termini di efficacia e tollerabilità. ^[178,190]

Interazioni farmacologiche (DDI) clinicamente significative sono state riportate tra Epidiolex e farmaci come CLB, VPA e inibitori di mTOR (sirolimus, tacrolimus, everolimus). ^[178,179,191]

La co-somministrazione di CBD e CLB è associata a interazioni farmacocinetiche bidirezionali di rilievo clinico. Da studi eseguiti su volontari sani, l'assunzione concomitante dei due farmaci ha determinato un incremento significativo fino a circa 3-4 volte delle concentrazioni plasmatiche di N-CLB, principale metabolita attivo del CLB. Questa condizione è attribuita all'inibizione dell'isoforma enzimatica CYP2C19 da parte del CBD, senza che si osservino variazioni clinicamente rilevanti nei livelli plasmatici del CLB. Contestualmente, è stato riportato un aumento dell'esposizione sistemica al metabolita 7-OH-CBD, con un incremento dell'area sotto la curva (AUC) di circa il 47%. ^[189]

L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi i principi attivi può tradursi in un incremento della risposta farmacologica e in una maggiore incidenza di EA, in particolare sonnolenza e sedazione, rispetto al gruppo placebo. Per tale motivo, in presenza di queste manifestazioni cliniche, si raccomanda una diminuzione della dose di CLB durante la terapia in associazione al CBD. ^[189]

L'interazione tra CBD-CLB può risultare attenuata, o non manifestarsi affatto, nei pazienti in trattamento concomitante con STP. In alcuni casi, infatti, non si osserva un aumento dei livelli del metabolita N-CLB nei soggetti che assumono STP. ^[178,192]

La somministrazione combinata CBD-VPA, invece, è stata associata ad un incremento degli enzimi epatici (transaminasi). Il meccanismo di tale interazione non è ancora chiaro. In presenza di questi aumenti rilevanti, si raccomanda di ridurre la dose o di interrompere la terapia con CBD e/o la co-somministrazione con VPA, fino al ripristino dei parametri epatici nella norma. Inoltre, l'associazione CBD-VPA induce una maggiore comparsa di diarrea e diminuzione

dell'appetito;anche in questo caso, il meccanismo fisiopatologico alla base di tali manifestazioni rimane non completamente definito. ^[189]

Nella terapia combinata Epidiolex e inibitore di mTOR assunto per via orale (everolimus, sirolimus) è necessario controllare i livelli plasmatici di quest'ultimo, in quanto è stato osservato che Epidiolex può incrementarne le concentrazioni sieriche. ^[178,191,193]

Da uno studio effettuato su soggetti sani, il co-trattamento CBD (12,5 mg/Kg/BID) everolimus (5 mg), un substrato della proteina di efflusso P-gp, e dell'enzima CYP3A4, ha mostrato un aumento dell'esposizione a everolimus di circa 2,5 volte, sia in termini di Concentrazione Massima (C_{max}), che di AUC. Tale interazione è attribuita principalmente all'inibizione dell'efflusso intestinale mediato dalla P-gp, da parte del CBD, con conseguente aumento della biodisponibilità di everolimus. Inoltre, l'assenza di variazioni nell'emivita di everolimus suggerisce che il CBD non eserciti un'inibizione sistemica significativa su P-gp o CYP3A4. Quando si avvia la somministrazione con CBD in pazienti già in terapia con everolimus, è opportuno monitorare le concentrazioni plasmatiche di everolimus e adeguarne la dose se necessario. Nei pazienti che assumono CBD a dosi stabili, l'avvio della terapia con everolimus dovrebbe prevedere una dose iniziale ridotta, accompagnata da un attento monitoraggio terapeutico.^[189]

Sebbene le DDI siano ben documentate per gli ASMs precedentemente citati, restano meno approfondite per altri ASMs o per i farmaci impiegati nel trattamento di patologie correlate all'epilessia. ^[178]

In caso di somministrazione di Epidiolex con un forte induttore del CYP3A4 e/o del CYP2C19, come CBZ, PHT, PB o Rifampicina (RMP), i clinici possono valutare un aumento della dose di Epidiolex fino al doppio. Al contrario, poiché Epidiolex può inibire l'attività degli enzimi UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2C8 e CYP2C9, i clinici dovrebbero valutare una riduzione del dosaggio dei farmaci substrato di tali enzimi, qualora si manifestassero EA, durante la terapia concomitante con CBD. ^[178,179]

La dose ideale è quella che permette di ottenere il massimo controllo possibile delle crisi, limitando al minimo gli EA. L'aggiustamento posologico dovrebbe essere guidato dalla tollerabilità individuale e la mancanza di risposta clinica alle dosi iniziali più basse non dovrebbe essere motivo di interruzione precoce del trattamento. Al contrario, l'efficacia andrebbe valutata sulla base della risposta clinica alla dose massima che il paziente è in grado di tollerare.^[178]

La sospensione di Epidiolex dovrebbe avvenire in modo graduale, salvo situazioni in cui il paziente sviluppi effetti avversi gravi, che richiedano un'interruzione immediata del trattamento.^[178]

In caso di dimenticanza nell'assunzione delle dosi, non è necessario recuperarle successivamente. Il trattamento deve proseguire seguendo il piano terapeutico già stabilito. Tuttavia, se l'interruzione dell'assunzione supera una settimana, sarà indispensabile ricominciare la titolazione della dose terapeutica.^[189]

Le informazioni attuali disponibili sull'impiego del CBD nelle donne in gravidanza risultano ancora scarse. Le ricerche effettuate sugli animali hanno messo in evidenza una potenziale tossicità a carico dell'apparato riproduttivo, indicando possibili rischi per lo sviluppo embrionale. Per tale ragione, l'uso del CBD durante la gestazione è generalmente controindicato, a meno che i potenziali vantaggi per la salute materna non superino, in modo significativo, i possibili pericoli per il nascituro.^[189]

Analogamente, anche nel contesto dell'allattamento al seno, mancano dati clinici consolidati. Non sono disponibili studi specifici riguardanti la presenza del CBD o dei suoi derivati nel latte materno, né vi sono evidenze sufficienti sugli eventuali effetti sul lattante o sull'attività secretiva delle ghiandole mammarie. Tuttavia, esperimenti condotti su animali hanno evidenziato delle conseguenze di natura tossica nei cuccioli nutriti da madri trattate con CBD. Considerando il forte legame del CBD per le proteine plasmatiche e la sua probabile capacità di migrare nel latte, è opportuno, a scopo cautelativo, sospendere l'allattamento durante la somministrazione del farmaco.^[189]

3.8 Quadro normativo

La detenzione ai fini di spaccio e/o di uso personale ed altri argomenti riguardanti la cannabis hanno spesso animato il dibattito politico in Italia, vuoi verso la legalizzazione, oppure verso il divieto.

Da anni, il riferimento legislativo in ambito di sostanze stupefacenti e psicotrope è rappresentato dal Testo Unico di cui al Decreto del Presidente della Repubblica (DPR) n.309 del 09 ottobre 1990. Questa norma classifica le sostanze stupefacenti e psicotrope in cinque tabelle denominate tabella I, II, III, IV e tabella dei medicinali.^[194]

In quest'ultima, sono indicati i medicinali a base di sostanze attive stupefacenti, ivi incluse le sostanze attive ad uso farmaceutico, di corrente impiego terapeutico, ad uso umano o veterinario; a sua volta, questa si suddivide in cinque sezioni indicate con la lettera A, B, C, D, ed E, dove sono distribuiti i medicinali in conformità ai criteri per la formazione delle tabelle ex art.14 del Testo Unico.^[194]

Agli scopi della presente trattazione, questo paragrafo riassumerà brevemente gli aggiornamenti e le modifiche apportate al Testo Unico riguardanti solo l'ultimo quinquennio.

Con nota dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) del 28 maggio 2020 si pubblicava il parere favorevole di tale Ente di ricerca circa l'inserimento dei medicinali di origine vegetale a base di cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture) nella sezione B della tabella, così da essere sottoposti a regime di fornitura con RNR; più specificamente, atteso il loro utilizzo per il trattamento dell'epilessia, ad essere ricomprese in tale sezione sono state le composizioni per somministrazione ad uso orale di CBD ottenuto da estratti di cannabis.^[195]

La presa d'atto di tale decisione – sotto il profilo normativo – avveniva con Decreto Ministeriale (DM) del 1° ottobre 2020, che però nelle more della richiesta di ulteriori approfondimenti di natura tecnico-scientifica circa tale inserimento, vedeva la propria sospensione con il successivo DM del 28 ottobre 2020.^[196]

L'ISS, con nota del 06 novembre 2020, confermava quanto già espresso in data 28 maggio 2020.^[197]

La linea d'indirizzo veniva confermata dalla posizione assunta dall'Italia, in occasione della 63^a sessione della Commissione Droga delle Nazioni Unite (CND), con la respinta – insieme con i Paesi europei, membri di tale commissione- della raccomandazione 5.5 dell'OMS circa l'esenzione delle preparazioni contenenti prevalentemente CBD ed un massimo dello 0,2% di delta-9-THC delle misure di controllo degli stupefacenti.^[197]

Il 19 marzo 2021, l'AIFA confermava la sottoposizione al Testo Unico anche della “produzione del CBD di origine estrattiva, in quanto derivato dalla cannabis sativa L.”, ricordando la necessaria richiesta delle autorizzazioni per l'approvvigionamento e l'estrazione, nonché per l'importazione, anche da Paesi europei, al Ministero della Salute (MS) – Ufficio Centrale Stupefacenti (UCS).^[198]

Il già citato decreto del 28 ottobre 2020 veniva successivamente revocato dal DM datato 7 agosto 2023, attraverso il quale veniva promosso ricorso da parte di Imprenditori Canapa Italia (ICI) al Tribunale Amministrativo Regionale (TAR) Lazio; questo, con ordinanza n.7137 del 26 ottobre 2023, accoglieva le obiezioni dei proponenti.^[199]

Il TAR motivava la propria pronuncia sulla base della scarsa rilevanza delle motivazioni a valere su quanto espresso nel DM, per la mancanza dell'integrazione tecnica richiesta al Consiglio Superiore di Sanità (CSS); in particolare, non appariva sufficientemente esplicita riguardo ad un aspetto determinante, ossia la presenza di effettivi e concreti rischi di indurre dipendenza fisica o psichica derivanti dall'uso della sostanza.^[199]

Sulla base dei nuovi approfondimenti espressi dal CSS e ISS, il MS emetteva un nuovo decreto in data 27 giugno 2024^[198], con cui, attese le recenti evidenze tecnico-scientifiche, confermava l'inserimento delle composizioni destinate alla somministrazione orale contenenti CBD, ottenute da estratti di cannabis, nella tabella sezione B delle sostanze stupefacenti prevista dal Testo Unico (DPR 309/1990). Con il medesimo decreto, venivano annullati tutti i precedenti (1° ottobre e 28 ottobre 2020 e 7 agosto 2023).^[198]

Ulteriormente, con propria ordinanza n.4234 datata 11 settembre 2024, il TAR laziale disponeva la sospensione del DM 27 giugno 2024, ritenendo di dare “prevalenza alle esigenze di mantenimento della *res adhuc integra* fino alla pronuncia con piena cognizione, come la complessità della questione posta richiede”.^[200]

La sentenza del TAR Lazio n. 7509, pubblicata in data 16 aprile 2025, respingeva definitivamente il ricorso dell'ICI.^[201]

Con tale decisione (definitiva), i giudici amministrativi hanno convalidato la legittimità dell'atto ministeriale e, di conseguenza, la sostanza in oggetto risulta ora regolarmente classificata all'interno della tabella dei medicinali- sezione B.^[202]

Atteso ciò, sulla stregua delle indicazioni della Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani (FOFI), i farmacisti sono tenuti a registrare la sostanza nel registro di carico-scarico previsto per gli stupefacenti.^[202]

3.9 Richiesta di revisione DM 27 giugno 2024

La Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE), in collaborazione con l'Alleanza Epilessie Rare e Complesse, propone una riflessione critica sulla recente classificazione normativa del farmaco Epidiolex. L'insieme delle associazioni vorrebbe sollecitare una revisione del DM 27 giugno 2024, che include questo farmaco nella sezione B della tabella dei medicinali (DPR 309/1990), equiparandolo ad altre composizioni a base di CBD. Tale decisione comporta implicazioni che meritano una revisione normativa più attenta. ^[202]

La rimozione di Epidiolex dalla tabella dei medicinali- sezione B oppure, in alternativa, la sua declassificazione nella sezione D della stessa tabella, dovrebbe avvenire, secondo le associazioni,

in base a diverse motivazioni di seguito riportate. ^[202] Epidiolex è un farmaco orfano, a base di CBD altamente purificato, autorizzato per tre DEE rare e farmacoresistenti ad esordio precoce (infantile/neonatale): la LGS, SD e TSC. La prescrizione del farmaco è strettamente regolata: richiede diagnosi specialistica, piano terapeutico (PT) e RNRL rilasciati da strutture ospedaliere o specialisti (neurologo, pediatra o neuropsichiatra infantile). ^[202]

La normativa sulle composizioni a base di CBD è stata soggetta a continui cambiamenti, sospensione e ricorsi (tra 2020 e 2024), che hanno generato incertezza legale e operativa. La continua oscillazione normativa ha complicato l'attuazione delle disposizioni sulla gestione del farmaco relative alla prescrizione, alla dispensazione e all'utilizzo e la comunicazione di informazioni chiare su di esso. Tutto questo ha generato confusione tra medici, farmacisti e regioni e, in particolar modo, nei pazienti che ne fanno uso. ^[202]

Benché la disponibilità e la rimborsabilità non siano cambiate con l'attuale classificazione, sono emerse, però, altre problematiche legate alle modalità con cui il farmaco debba essere prescritto e distribuito, con conseguenze sia per i pazienti, che per chi si prende cura di loro. ^[202]

Ora che il farmaco è in sezione B, più restrittiva, non si possono utilizzare procedure semplificate di distribuzione che permettono ai pazienti con malattia rara di riceverlo più facilmente, ovvero la distribuzione per conto (DPC), il PT e la ricetta elettronica (dematerializzata). Queste semplificazioni non sono più applicabili e l'accesso al farmaco risulta più complicato. Inoltre, alcune farmacie territoriali, che in precedenza fornivano il farmaco, attualmente, non dispongono dei requisiti richiesti per continuare ad erogarlo, in quanto prive del registro di entrate/uscite, strumento indispensabile per la distribuzione del medicinale nel rispetto delle disposizioni del DPR 309/1990. ^[202]

L'inserimento di un farmaco nella tabella B avviene seguendo la normativa sugli stupefacenti che ruota attorno a due criteri: effetto narcotico centrale e rischio di abuso/dipendenza. Nel caso di Epidiolex, non emerge una valida conferma a sostegno dei criteri precedentemente riportati e, di conseguenza, si ritiene opportuno che il farmaco venga escluso dalla disciplina sugli stupefacenti o, almeno, trattato in modo distinto rispetto agli altri derivati della cannabis. ^[202]

Poiché Epidiolex è un medicinale controllato, a basso contenuto di THC (< 0,01%), a ridotto rischio di abuso, incapace di determinare effetti psicotropi e dipendenza fisica/psichica, non andrebbe equiparato ad altri preparati a base di cannabis, presenti in commercio con potenziale narcotico e rischio di abuso/dipendenza. Di conseguenza, si propone di escluderlo dalla sezione B – Tabella dei medicinali, valutando la possibilità di riclassificarlo in sezione D della stessa tabella, meno restrittiva. ^[202]

Inoltre, l'uso controllato, la composizione quali-quantitativa, le stringenti limitazioni prescrittive e la sorveglianza post-marketing riducono significativamente il rischio di abuso del farmaco. ^[202]

La recente classificazione, come sostanza stupefacente, alimenta timori e stigma sociale: associare l'uso terapeutico di un farmaco a categoria di “droga/stupefacente” può aggravare il pregiudizio sociale che già circonda l'epilessia. ^[202]

Questa nuova classificazione in sezione D, pur mantenendo le restrizioni generali sul mercato del CBD, permetterebbe di assegnare al farmaco una collocazione normativa più appropriata. Inoltre, porterebbe vantaggi concreti per tutti i soggetti coinvolti, distinguendo il farmaco dagli altri prodotti a base di CBD, rendendo più semplice il suo accesso ed evitando le difficoltà legate alla sua attuale inclusione nella sezione B. ^[202]

La classificazione dei farmaci, secondo la normativa sugli stupefacenti, tiene conto non solo delle singole sostanze attive, ma anche della modalità d'uso e della loro composizione. Il caso del Tachidol, che unisce paracetamolo e codeina, lo dimostra: pur contenendo codeina – un oppiaceo ad alto rischio di dipendenza classificato in sezione A – il farmaco è inserito nella sezione D, grazie alla presenza del paracetamolo, che limita il rischio di abuso, motivo per cui ha una classificazione meno restrittiva.

CONCLUSIONI

L'epilessia rappresenta una delle patologie neurologiche croniche più diffuse a livello mondiale, caratterizzata da una notevole eterogeneità clinica e da un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Nonostante i progressi nella diagnosi e nell'approccio terapeutico, una percentuale consistente di pazienti continua a manifestare una forma farmacoresistente, non rispondendo adeguatamente ai trattamenti antiepilettici convenzionali.

Tra le sindromi epilettiche più complesse e refrattarie in età pediatrica spiccano la SD e la LGS, entrambe caratterizzate da esordio precoce, elevata frequenza delle crisi e compromissione dello sviluppo neurocognitivo. Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili – farmacologiche, dietetiche e chirurgiche – pur offrendo un certo grado di controllo, risultano spesso insufficienti.

In questo contesto si inserisce l'interesse crescente verso il CBD come nuova prospettiva terapeutica. A differenza del THC, il CBD non possiede effetti psicoattivi e agisce modulando l'ECS, contribuendo al mantenimento dell'omeostasi neuronale attraverso meccanismi che coinvolgono recettori cannabinoidi, canali ionici e vie di segnalazione intracellulare tra cui 5-HT_{1A}, TRPV1, GPR55 e il trasportatore ENT-1. Nonostante ciò, il meccanismo d'azione del CBD rimane ancora non completamente definito e ulteriori studi sono indispensabili per approfondire i meccanismi molecolari alla base dell'azione del CBD e per definirne il profilo farmacocinetico e di sicurezza a lungo termine.

Gli studi di fase III, come i trial GWPCARE 1-5, hanno dimostrato una riduzione significativa della frequenza mensile delle crisi in pazienti affetti da SD e da LGS trattati con Epidiolex, farmaco a base di CBD purificato, rispetto al gruppo placebo. I risultati di questi studi hanno portato al riconoscimento e all'approvazione del CBD, dimostrandone la sua efficacia nel trattamento dell'epilessia farmacoresistente.

Parallelamente, l'evoluzione del quadro normativo italiano, attraverso provvedimenti come DPR 309/90, il DM ottobre 2020, il DM 28 ottobre 2020, il DM 7 agosto 2023 e il DM 27 giugno 2024, ha progressivamente definito e regolamentato l'uso del CBD a fini terapeutici, garantendo maggiore sicurezza ai pazienti che ne possono beneficiare.

Alla luce dei dati analizzati, il CBD emerge come nuova promettente opzione terapeutica nelle DEE resistenti, riducendo mensilmente la frequenza delle crisi e migliorando anche la qualità di vita dei pazienti e dei suoi caregivers.

Per concludere, il CBD è in grado di integrare le terapie tradizionali e di offrire nuove prospettive di gestione clinica in un ambito dove le opzioni terapeutiche efficaci restano ancora limitate. L'integrazione del CBD nella pratica clinica, sostenuta da un continuo aggiornamento scientifico e da una normativa chiara, potrà contribuire in modo significativo al progresso della farmacoterapia antiepilettica e al miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- ^[1]Khalil N, Benbadis S, Robertson D. Ceasing Antiquated Conceptions: A Telling of the Early and Evolving History of Epilepsy. *EurNeurol*. 2020;83(3):341-344. doi: 10.1159/000509496.
- ^[2]Mecarelli, O. (2023). Cosa è l'epilessia e come si manifesta. In L. Tassi & O. Mecarelli (a cura di), *Vivere con... l'epilessia: Cos'è, le cause, cosa fare, famiglia e società* (pp. 7–12). Demetra. ISBN: 9788809932258.
- ^[3]Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46(4):470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
- ^[4]Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
- ^[5]Lega Italiana Contro l'Epilessia. (2024). *Libro bianco Epilessia 2024: analisi di burden, percorsi e accessibilità alle cure* (C. A. Galimberti, O. Mecarelli, M. Pani, P. Sciattella & L. Tassi, a cura). https://www.lice.it/pdf/LIBRO-BIANCO-EPILESSIA_2024_12_VF.pdf
- ^[6]Rodriguez G. Manovra. Arriva il via libera dal Senato. Il Fondo sanitario nazionale cresce di 3 miliardi. Risorse per nuovi contratti e abbattimento liste d'attesa. Ecco tutte le misure per la sanità. *Quotidiano Sanità*; 2023 [Available from: https://www.119LIBROBIANCOEPILESSIA2024INDICEquotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=119232].
- ^[7]Ore IS. Manovra: farmaci, tetto spesa ospedaliera in lieve calo a 8,5% e convenzionata a 6,8%. 26 ottobre 2023(01/12/2023).
- ^[8]AIFA. Andamento della Spesa Farmaceutica nazionale e regionale nel periodo 2019-2022. Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni. 2023.
- ^[9]WHO. Improving the lives of people with epilepsy: a technical brief. Geneva: World Health Organization; 2022.
- ^[10]Tozzi VD. Gestione per processi e PDTA: alcune riflessioni. *Recenti Progressi in Medicina*. 2021;112(2).
- ^[11]Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.

[12]Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Figura 1. Quadro per la classificazione delle epilessie ILAE 2017.

[13]Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, RouletPerez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.

[14]Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670. Figura 2. Classificazione operativa ILAE 2017 ampliata dei tipi di crisi.

[15]Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30(4):389-99. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.

[16]Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.

[17]<http://www.forep.it/epilessia/che-cose-lepilessia/eta-adulta/classificazione-delle-sindromi/>

[18]<http://www.forep.it/epilessia/che-cose-lepilessia/eta-adulta/classificazione-delle-sindromi/>
Tabella 1. Classificazione delle sindromi epilettiche.

[19]McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016 ;15(3):304-16. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1.

[20]Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, Löscher W. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2016 ;131(2):211-234. doi: 10.1007/s00401-015-1481-5.

[21]Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012 ;8(7):380-90. doi: 10.1038/nrneurol.2012.99.

[22]<http://www.forep.it/epilessia/che-cose-lepilessia/eta-adulta/la-diagnosi-di-epilessia/>

[23]<https://www.santagostino.it/magazine/l-epilessia/#top>

- [24] <https://www.humanitas-sanpiox.it/news/epilessia-a-quale-eta-puo-insorgere-e-come-si-diagnostica/>
- [25] <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/e/epilessia#diagnosi>
- [26] Berardelli, A. (2022). *La neurologia della Sapienza* (pp. 240–241). Italia: Società Editrice Esculapio.
https://www.google.it/books/edition/La_neurologia_della_sapienza/OXWvDwAAQBAJ
- [27] Boleti APA, Cardoso PHO, Frihling BEF, de Moraes LFRN, Nunes EAC, Mukoyama LTH, Nunes EAC, Carvalho CME, Macedo MLR, Migliolo L. Pathophysiology to Risk Factor and Therapeutics to Treatment Strategies on Epilepsy. *Brain Sci.* 2024 ;14(1):71. doi: 10.3390/brainsci14010071.
- [28] Chen, T.-S.; Huang, T.-H.; Lai, M.-C.; Huang, C.-W. Il ruolo dei recettori del glutammato nell'epilessia. *Biomedicines* 2023, 11, 783.
- [29] Victor, TR; Tsirka, SE Contributi microgliali alla neurogenesi aberrante e alla fisiopatologia dell'epilessia. *Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020, 7, 234–247.
- [30] Kinoshita, S.; Koyama, R. Ruoli pro- e anti-epilettici della microglia. *NeuralRegen.Res.* 2021, 16, 1369–1371.
- [31] Alyu, F.; Dikmen, M. Aspetti infiammatori dell'epilettogenesi: contributo dei meccanismi infiammatori molecolari. *Acta Neuropsychiatr.* 2017, 29, 1–16.
- [32] Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *YonseiMed J.* 2008 ;49(1):1-18. doi: 10.3349/ymj.2008.49.1.1.
- [33] Cimino, PJ; Keene, CD; Breyer, RM; Montine, KS; Montine, TJ Obiettivi terapeutici nella segnalazione della prostaglandina E2 per le malattie neurologiche. *Curr. Med. Chem.* 2008, 15, 1863–1869.
- [34] Sumadewi, K. T., Harkitasari, S., & Tjandra, D. C. (2023). *Biomolecular mechanisms of epileptic seizures and epilepsy: A review.* *Acta Epileptologica*, 5, 28. <https://doi.org/10.1186/s42494-023-00137-0>
- [35] Löscher W, Friedman A. Structural, Molecular, and Functional Alterations of the Blood-Brain Barrier during Epileptogenesis and Epilepsy: A Cause, Consequence, or Both? *Int J Mol Sci.* 2020; 21(2):591. doi: 10.3390/ijms21020591.
- [36] Limanaqi F, Biagioni F, Busceti CL, Fabrizi C, Frati A, Fornai F. mTOR-Related Cell-Clearing Systems in Epileptic Seizures, an Update. *Int J Mol Sci.* 2020 ;21(5):1642. doi: 10.3390/ijms21051642.
- [37] Barker-Haliski, M.; White, HS Meccanismi glutamatergici associati a crisi epilettiche ed epilessia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015, 5, a022863.
- [38] Sarlo, GL; Holton, KF Concentrazioni cerebrali di glutammato e GABA nell'epilessia umana: una revisione. *Seizure* 2021, 31, 213–227.
- [39] Zhou, Y.; Danbolt, NC Il glutammato come neurotrasmettitore nel cervello sano. *J. NeuralTransm.* 2014, 121, 799–817.

- [40] Giaume, C.; Naus, CC; Sáez, JC; Leybaert, L. Connessioni gliali e pannettine nel cervello sano e malato. *Physiol. Rev.* 2021, 101, 93–145.
- [41] Bedner, P.; Steinhäuser, C. Ruolo dell'accoppiamento alterato delle giunzioni comunicanti degli astrociti nell'epilettogenesi. *Cells* 2023, 12, 1669.
- [42] Tomson T, Zelano J, Dang YL, Perucca P. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Epileptic Disord.* 2023 ;25(5):649-669. doi: 10.1002/epd2.20093.
- [43] French JA, Perucca E. Time to Start Calling Things by Their Own Names? The Case for Antiseizure Medicines. *Epilepsy Curr.* 2020 ;20(2):69-72. doi: 10.1177/1535759720905516.
- [44] Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012 Sep;11(9):792-802. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70153-9. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2012 Sep;11(9):746.
- [45] Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014 ;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714.
- [46] Rana, Z. S., Suman, R., Veleri, S., & Punnakal, P. Mechanism of Anti-seizure Medications and Emerging Trends in Epilepsy Treatment. *International Journal of Drug Discovery and Pharmacology.* 2023, 2(2), 1–16. doi: <https://doi.org/10.53941/ijddp.2023.100001>. Tabella 2: ASM in base alla generazione e all'anno.
- [47] <https://www.microbiologiaitalia.it/farmacologia/antiepilettici/>. Figura 3: Azione dei principali farmaci antiepilettici (AEDs) sul sistema nervoso corticale.
- [48] Berardelli, A. (2022). *La neurologia della Sapienza* (pp.255-257). Italia: Società Editrice Esculapio. https://www.google.it/books/edition/La_neurologia_della_sapienza/OXWvDwAAQB-AJ
- [49] C.Loeb, E.Favale, and A.Seitun, *Neurologia di Fazio Loeb*, V Edizione. 2019.
- [50] Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existent and New Emerging Therapies. *Front Neurol.* 2021 ;12:674483. doi: 10.3389/fneur.2021.674483.
- [51] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010 ;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- [52] Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia.* 2008 ;49(7):1230-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x.
- [53] Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure.* 2002 Mar;11(2):77-84. doi: 10.1053/seiz.2002.0593. PMID: 11945093.
- [54] Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020; 72(3):606-638. doi: 10.1124/pr.120.019539.

- [55] Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2005 ;46(2):224-35. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.31904.x.
- [56] Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020;72(3):606-638. doi: 10.1124/pr.120.019539.
- [57] Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*. 2006;129(Pt 1):18-35. doi: 10.1093/brain/awh682.
- [58] Fang M, Xi ZQ, Wu Y, Wang XF. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. *Med Hypotheses*. 2011 ;76(6):871-6. doi: 10.1016/j.mehy.2011.02.039.
- [59] Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2013 ;54 Suppl 2:33-40. doi: 10.1111/epi.12182. PMID: 23646969.
- [60] Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *NeurosciLett*. 2018 ;667:27-39. doi: 10.1016/j.neulet.2017.01.014. Epub 2017 Jan 10.
- [61] Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer & Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA). (2017, 27 dicembre). *Linee guida: Trattamento dell'epilessia in età pediatrica* [Linee guida]. Meyer. <https://www.meyer.it/attachments/article/2285/Linee%20Guida%20Epilessia.pdf>
- [62] Giussani G, Franchi C, Messina P, Nobili A, Beghi E; EPIRES Group. Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia*. 2014; 55(10):1526-33. doi: 10.1111/epi.12748.
- [63] Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "Developmental and epileptic encephalopathy". *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 ;24:11-14. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.023. Figura 4: Le DEE ordinate secondo l'età di esordio.
- [64] <https://www.medicoverhospitals.in/it/diseases/epileptic-encephalopathy/>
- [65] <https://privato.policlinicogemelli.it/approfondimenti/chirurgia-epilessia/>
- [66] Amrutkar CV, Lui F. Lennox-Gastaut Syndrome. 2025 Apr 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—.
- [67] Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol*. 2003 ;20(6):426-41. doi: 10.1097/00004691-200311000-00005.
- [68] Archer JS, Warren AE, Jackson GD, Abbott DF. Conceptualizing lennox-gastaut syndrome as a secondary network epilepsy. *Front Neurol*. 2014 ;5:225. doi: 10.3389/fneur.2014.00225.
- [69] Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2011 ;52 Suppl 5:3-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x.
- [70] Khan S, Al Baradie R. Epileptic encephalopathies: an overview. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:403592. doi: 10.1155/2012/403592.
- [71] Cross JH, Benítez A, Roth J, Andrews JS, Shah D, Butcher E, Jones A, Sullivan J. A comprehensive systematic literature review of the burden of illness of Lennox-Gastaut syndrome on patients, caregivers, and society. *Epilepsia*. 2024 ;65(5):1224-1239. doi: 10.1111/epi.17932.

- [72] Strzelczyk A, Zuberi SM, Striano P, Rosenow F, Schubert-Bast S. The burden of illness in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 ;18(1):42. doi: 10.1186/s13023-023-02626-4.
- [73] Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia.* 1997 ;38(12):1283-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb00065.x.
- [74] Widdess-Walsh P, Dlugos D, Fahlstrom R, Joshi S, Shellhaas R, Boro A, Sullivan J, Geller E; EPGP Investigators. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia.* 2013 ;54(11):1898-904. doi: 10.1111/epi.12395.
- [75] <https://www.orpha.net/it/disease/detail/2382#:~:text=La%20sindrome%20di%20Lennox%2D%20Gastaut,multiple%20e%20anomalie%20elettroencefalografiche%20tipiche>.
- [76] Poulen G, Gélisse P, Crespel A, Chan-Seng E, Moser PO, Coubes P. Does deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus represent the future of Lennox-Gastaut syndrome? *J Neurol.* 2025 ;272(4):312. doi: 10.1007/s00415-025-13053-9.
- [77] Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia.* 2014 ;55 Suppl 4:4-9. doi: 10.1111/epi.12567.
- [78] Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, Genton P, Guerrini R, Kluger G, Pellock JM, Perucca E, Wheless JW. 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.
- [79] Glauser TA. Following catastrophic epilepsy patients from childhood to adulthood. *Epilepsia.* 2004;45 Suppl 5:23-6. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.05005.x.
- [80] Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, Guerreiro M, Gwer S, Zuberi SM, Wilmschurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E, Wiebe S, Cross HJ, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Auvin S. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022 ;63(6):1398-1442. doi: 10.1111/epi.17241.
- [81] Michoulas A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs.* 2010;24(5):363-74. doi: 10.2165/11530220-000000000-00000.
- [82] Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med.* 1997 ;337(25):1807-12. doi: 10.1056/NEJM199712183372504. Erratum in: *N Engl J Med* 1998 Sep 17;339(12):851-2.
- [83] Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology.* 1999;52(9):1882-7. doi: 10.1212/wnl.52.9.1882.
- [84] Ng YT, Conry J, Mitchell WG, Buchhalter J, Isojarvi J, Lee D, Drummond R, Chung S. Clobazam is equally safe and efficacious for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome across different age groups: Post hoc analyses of short- and long-term clinical trial results. *Epilepsy Behav.* 2015 ;46:221-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.01.037.

- ^[85]Wheless JW, Isojarvi J, Lee D, Drummond R, Benbadis SR. Clobazam is efficacious for patients across the spectrum of disease severity of Lennox-Gastaut syndrome: post hoc analyses of clinical trial results by baseline seizure-frequency quartiles and VNS experience. *Epilepsy Behav.* 2014 ;41:47-52. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.09.019.
- ^[86]Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med.* 1993 ;328(1):29-33. doi: 10.1056/NEJM199301073280105.
- ^[87]Devinsky O, Faught RE, Wilder BJ, Kanner AM, Kamin M, Kramer LD, Rosenberg A. Efficacy of felbamate monotherapy in patients undergoing presurgical evaluation of partial seizures. *Epilepsy Res.* 1995 ;20(3):241-6. doi: 10.1016/0920-1211(94)00084-a.
- ^[88]O'Neil MG, Perdun CS, Wilson MB, McGown ST, Patel S. Felbamate-associated fatal acute hepatic necrosis. *Neurology.* 1996 ;46(5):1457-9. doi: 10.1212/wnl.46.5.1457.
- ^[89]Jaraba S, Santamarina E, Miró J, Toledo M, Molins A, Burcet J, Becerra JL, Raspall M, Pico G, Miravet E, Cano A, Fossas P, Fernández S, Falip M. Rufinamide in children and adults in routine clinical practice. *Acta Neurol Scand.* 2017 ;135(1):122-128. doi: 10.1111/ane.12572.
- ^[90]Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, Miller I, Flamini R, Wilfong A, Filloux F, Wong M, Tilton N, Bruno P, Bluvstein J, Hedlund J, Kamens R, Maclean J, Nangia S, Singhal NS, Wilson CA, Patel A, Cilio MR. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016 ;15(3):270-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8.. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):352. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00061-2.
- ^[91]Free T, Grosseohme DH, Richner G, Brown MF, Friebe S. Characterizing the Population of a Medical Cannabis Clinic in a Pediatric Hospital. *J Palliat Med.* 2025 ;28(8):1020-1028. doi: 10.1089/jpm.2024.0533.
- ^[92]Cerulliirelli E, Mazzeo A, Caraballo RH, Perulli M, Moloney PB, Peña-Ceballos J, Rubino M, Mieszczanek KM, Santangelo A, Licchetta L, De Giorgis V, Reyes Valenzuela G, Casellato S, Cesaroni E, Operto FF, Domínguez-Carral J, Ramírez-Camacho A, Ferretti A, Santangelo G, Aledo-Serrano A, Rüegger A, Mancardi MM, Prato G, Riva A, Bergonzini L, Cordelli DM, Bonanni P, Bisulli F, Di Gennaro G, Matricardi S, Striano P, Delanty N, Marini C, Battaglia D, Di Bonaventura C, Ramantani G, Gardella E; GENE-CBD Study Group; Orsini A, Coppola A. Expanding the therapeutic role of highly purified cannabidiol in monogenic epilepsies: A multicenter real-world study. *Epilepsia.* 2025 ;66(7):2253-2267. doi: 10.1111/epi.18378.
- ^[93]Asadi-Pooya AA, Emami M, Ashjazadeh N, Nikseresht A, Shariat A, Petramfar P, Yousefipour G, Borhani-Haghighi A, Izadi S, Rahimi-Jaberi A. Reasons for uncontrolled seizures in adults; the impact of pseudointractability. *Seizure.* 2013 ;22(4):271-4. doi: 10.1016/j.seizure.2013.01.010.
- ^[94]Pera MC, Randazzo G, Masnada S, Dontin SD, De Giorgis V, Balottin U, Veggiotti P. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Funct Neurol.* 2015 ;30(3):173-9. doi: 10.11138/fneur/2015.30.3.173.
- ^[95]Mikati MA, Kurdi R, El-Khoury Z, Rahi A, Raad W. Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2010;17(1):90-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.020.

- [96]Caraballo RH, Fortini S, Fresler S, Armeno M, Ariela A, Cresta A, Mestre G, Escobal N. Ketogenic diet in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*. 2014 ;23(9):751-5. doi: 10.1016/j.seizure.2014.06.005.
- [97]Sharma S, Jain P, Gulati S, Sankhyan N, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet in Lennox Gastaut syndrome. *J Child Neurol*. 2015 ;30(5):576-9. doi: 10.1177/0883073814527162.
- [98]Kim SH, Kang HC, Lee EJ, Lee JS, Kim HD. Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain Dev*. 2017 ;39(8):687-692. doi: 10.1016/j.braindev.2017.03.027.
- [99]Douglass LM, Salpekar J. Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2014 ;55 Suppl 4:21-8. doi: 10.1111/epi.12742.
- [100]Asadi-Pooya AA, Malekmohamadi Z, Kamgarpour A, Rakei SM, Taghipour M, Ashjzadeh N, Inaloo S, Razmkon A, Zare Z. Corpus callosotomy is a valuable therapeutic option for patients with Lennox-Gastaut syndrome and medically refractory seizures. *Epilepsy Behav*. 2013;29(2):285-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.011.
- [101]Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumaithurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus*. 2019 ;11(6):e5006. doi: 10.7759/cureus.5006.
- [102]Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011 ;52 Suppl 2:3-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x.
- [103]Khan S, Al Baradie R. Epileptic encephalopathies: an overview. *Epilepsy Res Treat*.2012;2012:403592. doi: 10.1155/2012/403592.
- [104]Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001 ;68(6):1327-32. doi: 10.1086/320609.
- [105]Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, Miller I, Sullivan J, Welborn M, Berg AT. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel. *PediatrNeurol*. 2017 ;68:18-34.e3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025.
- [106]Dravet C, Guerrini R. Vol. 3. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2011. Topics in Epilepsy: Dravet Syndrome; p. 22.
- [107]Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, Vadlamudi L, McMahon JM, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology*. 2006;67(12):2224-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000249312.73155.7d.
- [108]Martin P, Rautenstraub B, Abicht A, Fahrbach J, Koster S. Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy - Adult Phenotype with Bradykinesia, Hypomimia, and Perseverative Behavior: Report of Five Cases. *Mol Syndromol*. 2010;1(5):231-238. doi: 10.1159/000326746.
- [109]Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, Kuzniewicz MW. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics*. 2015 ;136(5):e1310-5. doi: 10.1542/peds.2015-1807.
- [110]Rosander C, Hallböök T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 ;57(7):628-633. doi: 10.1111/dmcn.12709.

- [111]Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia*. 1990; 31(4):397-400. doi: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05494.x.
- [112]<https://www.orpha.net/it/disease/detail/33069#:~:text=Si%20tratta%20di%20un'encefalopatia,a%20deficit%20cognitivo%20e%20motorio.&text=Sinonimo%20Fi%3A,Epilessia%20mioclonica%20grave%20neonatale>
- [113]Chopra R, Isom LL. Untangling the dravet syndrome seizure network: the changing face of a rare genetic epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2014 ;14(2):86-9. doi: 10.5698/1535-7597-14.2.86.
- [114]Esterhuizen AI, Mefford HC, Ramesar RS, Wang S, Carvill GL, Wilmshurst JM. Dravet syndrome in South African infants: Tools for an early diagnosis. *Seizure*.2018;62:99-105. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.010.
- [115]Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012 ;135(Pt 8): 2329-36. doi: 10.1093/brain/aws151.
- [116]Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico F, Gennaro E, Zara F, Binelli S, Veggiotti P, Granata T. Dravetsyndrome: earlyclinicalmanifestations and cognitive outcome in 37 Italianpatients. *Brain Dev*. 2010 ;32(1):71-7. doi: 10.1016/j.braindev.2009.09.014.
- [117]Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, Guerrini R, Vincent J, Dulac O, Pons G. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia*. 2008;49(2):343-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01423.x.Epub 2007 Nov 19.
- [118]<https://www.fondazionetelethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/sindrome-di-dravet/>
- [119]Zhang Y, Xu J, Zhang K, Yang W, Li B. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. *CurrNeuropharmacol*. 2018;16(1):66-70. doi: 10.2174/1570159X15666170517153509.
- [120]Loddenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezai AR, Dinner DS, Montgomery EB Jr, Lüders HO. Deep brain stimulation in epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2001 ;18(6):514-32. doi: 10.1097/00004691-200111000-00002.
- [121]Ali R, Elsayed M, Kaur M, Air E, Mahmood N, Constantinou J, Schwalb J. Use of social media to assess the effectiveness of vagal nerve stimulation in Dravet syndrome: A caregiver's perspective. *J Neurol Sci*. 2017 ;375:146-149. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.057.
- [122]Villanueva V, Soto-Insuga V, Smeyers P, Aledo-Serrano Á, Sánchez-Carpintero R, García-Peñas J, Gil-Nagel A. Expert-Agreed Practical Recommendations on the Use of Fenfluramine in Developmental and Epileptic Encephalopathies Based on Clinical Experience and Literature Review. *Neurol Ther*. 2025 ;14(2):447-465. doi: 10.1007/s40120-025-00713-1.
- [123]Wirrell EC, Lagae L, Scheffer IE, Cross JH, Specchio N, Strzelczyk A. Practical considerations for the use of fenfluramine to manage patients with Dravet syndrome or Lennox-Gastaut syndrome in clinical practice. *Epilepsia Open*. 2024;9(5):1643-1657. doi: 10.1002/epi4.12998.

- [124] Sourbron J, Lagae L. Fenfluramine: a plethora of mechanisms? *Front Pharmacol.* 2023; 14:1192022. doi: 10.3389/fphar.2023.1192022.
- [125] Sourbron J, Lagae L. Serotonin receptors in epilepsy: Novel treatment targets? *Epilepsia Open.* 2022;7(2):231-246. doi: 10.1002/epi4.12580.
- [126] Tupal S, Faingold CL. Serotonin 5-HT₄ receptors play a critical role in the action of fenfluramine to block seizure-induced sudden death in a mouse model of SUDEP. *Epilepsy Res.* 2021 ;177:106777. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106777.
- [127] <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/sindrome-di-lennox-gastaut/21506-sindrome-di-lennox-gastaut-fenfluramina-approvata-in-italia-in-regime-di-rimborsabilita>
- [128] Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, Devinsky O, Cross JH, Guerrini R, Talwar D, Miller I, Farfel G, Galer BS, Gammaitoni A, Mistry A, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Lai WW, Ceulemans B; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 ;394(10216):2243-2254. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0.
- [129] Sullivan J, Lagae L, Cross JH, Devinsky O, Guerrini R, Knupp KG, Laux L, Nikanorova M, Polster T, Talwar D, Ceulemans B, Nabbout R, Farfel GM, Galer BS, Gammaitoni AR, Lock M, Agarwal A, Scheffer IE; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial. *Epilepsia.* 2023; 64(10):2653-2666. doi: 10.1111/epi.17737.
- [130] Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, Stephani U, Laux L, Wirrell E, Knupp K, Chiron C, Farfel G, Galer BS, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Auvin S; FAiRE, DS Study Group. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020 ;77(3):300-308. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4113.
- [131] Guerrini R, Specchio N, Aledo-Serrano Á, Pringsheim M, Darra F, Mayer T, Gil-Nagel A, Polster T, Zuberi SM, Lothe A, Gammaitoni A, Strzelczyk A. An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real-world practice setting: A report from the Fenfluramine European Early Access Program. *Epilepsia Open.* 2022 ;7(4):578-587. doi: 10.1002/epi4.12624.
- [132] VallsCarbó A, Beltrán Á, Sánchez-Miranda Román I, Cabal B, Gómez-Porro P, Aledo-Serrano Á, López Sobrino G, Ayuga F, Gómez Eguilaz M, Gil-Nagel A. What have we learned from the real-world efficacy of FFA in DS and LGS? A post-marketing study in clinical practice. *Epilepsy Behav.* 2024 ;151:109620. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109620.
- [133] <https://www.codifa.it/farmacif/fintepla-fenfluramina-antiepilettici>
- [134] <https://www.ucbpharma.it/prodotti/fenfluramina/>. Figura 5: Fenfluramina (Fintepla).
- [135] Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Abbate A, Toldo S. Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Molecules.* 2023 ;28(16):5980. doi: 10.3390/molecules28165980.

- [136] Ahmed SA, Ross SA, Slade D, Radwan MM, Khan IA, ElSohly MA. Minor oxygenated cannabinoids from high potency Cannabis sativa L. *Phytochemistry*. 2015 ;117:194-199. doi: 10.1016/j.phytochem.2015.04.007.
- [137] Rock E.M., Parker L.A. Constituents of Cannabis sativa. In: Murillo-Rodriguez E., Pandi-Perumal S.R., Monti J.M., editors. *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders*. Springer International Publishing; Cham, Switzerland: 2021. pp. 1–13. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_1
- [138] Subramaniam VN, Menezes AR, DeSchutter A, Lavie CJ. The Cardiovascular Effects of Marijuana: Are the Potential Adverse Effects Worth the High? *MoMed*. 2019 ;116(2):146-153.
- [139] Viana MB, de Aquino PEA, Estadella D, Ribeiro DA, Viana GSB. Cannabis sativa and Cannabidiol: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases? *Med Cannabis Cannabinoids*. 2022 ;5(1):207-219. doi: 10.1159/000527335.
- [140] Jung B, Lee JK, Kim J, Kang EK, Han SY, Lee HY, Choi IS. Synthetic Strategies for (-)-Cannabidiol and Its Structural Analogs. *Chem Asian J*. 2019 ;14(21):3749-3762. doi: 10.1002/asia.201901179.
- [141] Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants (Basel)*. 2019 ;9(1):21. doi: 10.3390/antiox9010021.
- [142] Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol*. 2002 ;42(S1):11S-19S. doi: 10.1002/j.1552-4604.2002.tb05998.x.
- [143] Jones, P. G., Falvello, L., Kennard, O., Sheldrick, G. M., & Mechoulam, R. (1977). Cannabidiol. *Structural Science*, 33(10), 3211-3214.
- [144] https://www.svapolab.it/smartblog/2_cbd-thc-differenze.html. Figura 6: Struttura chimica del THC e CBD.
- [145] <https://www.enecta.it/pages/cbd-che-cose-e-come-si-assume?>
- [146] <https://agrilab-shop.com/blogs/cbd/il-sistema-endocannabinoide>. Figura 7: il sistema endocannabinoide
- [147] <https://www.clinn.it/it/sistema-endocannabinoide.html>
- [148] <https://www.cbdtherapydelivery.it/sistema-endocannabinoide/>
- [149] Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020 ;22(S1):10-15. doi: 10.1684/epd.2020.1135.
- [150] Sawzdargo M, Nguyen T, Lee DK, Lynch KR, Cheng R, Heng HH, George SR, O'Dowd BF. Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52, PsiGPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999 ;64(2):193-8. doi: 10.1016/s0169-328x(98)00277-0.
- [151] Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, Elebring T, Nilsson K, Drmota T, Greasley PJ. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*. 2007 ;152(7):1092-101. doi: 10.1038/sj.bjp.0707460.

- [152]Kapur A, Zhao P, Sharir H, Bai Y, Caron MG, Barak LS, Abood ME. Atypical responsiveness of the orphan receptor GPR55 to cannabinoid ligands. *J Biol Chem*. 2009; 284(43):29817-27. doi: 10.1074/jbc.M109.050187.
- [153]Rosenberg, E., Bazetot, M., & Chamberland, S. (2018). Cannabidiol (CBD) exerts anti-epileptic actions by targeting the LPI-GPR55 signaling system potentiated by seizures. In *Abstr* (Vol. 3, No. 52).
- [154]Weltha L, Reemmer J, Boison D. The role of adenosine in epilepsy. *Brain Res Bull*. 2019; 151:46-54. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.008.
- [155]Dunwiddie TV. Endogenously released adenosine regulates excitability in the in vitro hippocampus. *Epilepsia*. 1980 ;21(5):541-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1980.tb04305.x.
- [156]Fredholm BB, Chen JF, Cunha RA, Svenningsson P, Vaugeois JM. Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol*. 2005;63:191-270. doi: 10.1016/S0074-7742(05)63007-3.
- [157]Liou GI, Auchampach JA, Hillard CJ, Zhu G, Yousufzai B, Mian S, Khan S, Khalifa Y. Mediation of cannabidiol anti-inflammation in the retina by equilibrative nucleoside transporter and A2A adenosine receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 ;49(12):5526-31. doi: 10.1167/iovs.08-2196.
- [158]Nichol, K., Stott, C., Jones, N., Gray, R. A., Bazetot, M., & Whalley, B. J. (2019). The proposed multimodal mechanism of action of cannabidiol (CBD) in epilepsy: modulation of intracellular calcium and adenosine-mediated signaling (P5. 5-007). *Neurology*, 92(15_supplement), P5-5.
- [159]Mori F, Ribolsi M, Kusayanagi H, Monteleone F, Mantovani V, Buttari F, Marasco E, Bernardi G, Maccarrone M, Centonze D. TRPV1 channels regulate cortical excitability in humans. *J Neurosci*. 2012 ;32(3):873-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2531-11.2012.
- [160]Sun FJ, Guo W, Zheng DH, Zhang CQ, Li S, Liu SY, Yin Q, Yang H, Shu HF. Increased expression of TRPV1 in the cortex and hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Mol Neurosci*. 2013 ;49(1):182-93. doi: 10.1007/s12031-012-9878-2.
- [161]Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzearella E, Russo E, Whalley BJ, Di Marzo V, Stephens GJ. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci*. 2014 ;5(11):1131-41. doi: 10.1021/cn5000524.
- [162]Gray, RA, Stott, CG, Jones, NA, Di Marzo, V. e Whalley, BJ (2020). Le proprietà anticonvulsivanti del cannabidiolo in un modello di crisi generalizzata sono dipendenti dal potenziale recettoriale transitorio vanilloide 1. *Cannabis and Cannabinoid Research* , 5 (2), 145-149.
- [163]Morano A, Fanella M, Albini M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 ;16:381-396. doi: 10.2147/NDT.S203782.
- [164]Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-

Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.

[165]Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM; GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631.

[166]Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 ;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3.

[167]Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia.* 2019; 60(2):294-302. doi: 10.1111/epi.14628.

[168]Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, Checketts D, Roberts C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia.* 2019 ;60(3):419-428. doi: 10.1111/epi.14670.

[169]Morano A, Fanella M, Albini M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 16:381-396. doi: 10.2147/NDT.S203782.Figura 8. RCT eseguiti su pazienti con SD, LGS e TSC.

[170]<https://www.enecta.it/pages/cbd-effetti-collaterali?>. Figura 9. CBD controindicazioni.

[171]Souza JDR, Pacheco JC, Rossi GN, de-Paulo BO, Zuairi AW, Guimarães FS, Hallak JEC, Crippa JA, Dos Santos RG. Adverse Effects of Oral Cannabidiol: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials (2020-2022). *Pharmaceutics.* 2022 ;14(12):2598. doi: 10.3390/pharmaceutics14122598.

[172]Ben-Menachem E, Gunning B, Arenas Cabrera CM, VanLandingham K, Crockett J, Critchley D, Wray L, Tayo B, Morrison G, Toledo M. A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs.* 2020 ;34(6):661-672. doi: 10.1007/s40263-020-00726-4.

[173]Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, O'Callaghan FJ, Wong M, Sahebkar F, Checketts D, Knappertz V; GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(3):285-292. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4607.

[174]VanLandingham KE, Crockett J, Taylor L, Morrison G. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Investigate Potential Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Clobazam. *J Clin Pharmacol.* 2020 ;60(10):1304-1313. doi: 10.1002/jcph.1634.

[175]<https://www.cbdtherapydelivery.it/cbd-effetti/>

[176]https://www.msmanuals.com/it/casa/argomenti-speciali/integratori-alimentari-e-vitamine/cannabidiolo-cbd#Effetti-collaterali_v61150985_it

[177]<https://www.cannabisterapeutica.info/it/epidyolex-il-farmaco-a-base-di-cbd-per-lepilessia-autorizzato-in-italia-anche-per-il-rimborso.html>. Figura 10. Epidiolex.

[178]Wechsler RT, Burdette DE, Gidal BE, Hyslop A, McGoldrick PE, Thiele EA, Valeriano J. Consensus panel recommendations for the optimization of EPIDYOLEX® treatment for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Epilepsia Open*. 2024 ;9(5):1632-1642. doi: 10.1002/epi4.12956.

[179]Jazz Pharmaceuticals, Inc . EPIDYOLEX® [prescribing information]. 2023. Available from: [https://www.epidyolex.com/sites/default/files/pdfs/1120/EPX-03645-1120_EPIDYOLEX_\(cannabidiol\)_USPI.pdf](https://www.epidyolex.com/sites/default/files/pdfs/1120/EPX-03645-1120_EPIDYOLEX_(cannabidiol)_USPI.pdf) Accessed March 20, 2023.

[180]EPIDYOLEX® 100 mg/ml oral solution . Summary of product characteristics. Amersfoort, The Netherlands: GW Pharma (International) BV; 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf Accessed August 1, 2022. [Google Scholar]

[181]Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.

[182]Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, Saneto RP, Checketts D, Dunayevich E, Knappertz V; GWPCARE2 Study Group. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 ;77(5):613-621. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0073. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2020 May 1;77(5):655. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0749.

[183]<https://www.codifa.it/farmaci/e/Epidyolex-cannabidiolo-antiepilettici>

[184]Privitera M, Bhathal H, Wong M, Cross JH, Wirrell E, Marsh ED, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Villanueva V, Checketts D, Knappertz V, VanLandingham K. Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2021 ;62(5):1130-1140. doi: 10.1111/epi.16878.

[185]Wu JY, Cock HR, Devinsky O, Joshi C, Miller I, Roberts CM, Sanchez-Carpintero R, Checketts D, Sahebkar F. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. *Epilepsia*. 2022; 63(5):1189-1199. doi: 10.1111/epi.17199.

[186]Madan Cohen J, Checketts D, Dunayevich E, Gunning B, Hyslop A, Madhavan D, Villanueva V, Zolnowska M, Zuberi SM. Time to onset of cannabidiol treatment effects in Dravet syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2021;62(9):2218-2227. doi: 10.1111/epi.16974.

- [187] Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*. 2018 ;32(11):1053-1067. doi: 10.1007/s40263-018-0578-5. Erratum in: *CNS Drugs*. 2019; 33(4):397. doi: 10.1007/s40263-019-00617-3.
- [188] Crockett J, Critchley D, Tayo B, Berwaerts J, Morrison G. A phase 1, randomized, pharmacokinetic trial of the effect of different meal compositions, whole milk, and alcohol on cannabidiol exposure and safety in healthy subjects. *Epilepsia*. 2020 ;61(2):267-277. doi: 10.1111/epi.16419.
- [189] *Epidyolex: Riassunto delle caratteristiche del prodotto* (Allegato I, Annesso 159463) [PDF]. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20230531159463/anx_159463_it.pdf
- [190] Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, VanLandingham K, Critchley D, Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia*. 2020 ;61(9):1854-1868. doi: 10.1111/epi.16674.
- [191] Wray L, Berwaerts J, Critchley D, Hyland K, Chen C, Thai C, Tayo B. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction With Coadministration of Cannabidiol and Everolimus in a Phase 1 Healthy Volunteer Trial. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2023 ;12(9):911-919. doi: 10.1002/cpdd.1262.
- [192] Lattanzi S, Zaccara G, Russo E, La Neve A, Lodi MAM, Striano P. Practical use of pharmaceutically purified oral cannabidiol in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. *Expert Rev Neurother*. 2021 ;21(1):99-110. doi: 10.1080/14737175.2021.1834383.
- [193] Ebrahimi-Fakhari D, Agricola KD, Tudor C, Krueger D, Franz DN. Cannabidiol Elevates Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor Levels in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Neurol*. 2020 ;105:59-61. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.017.
- [194] <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1990/10/31/090G0363/sg>
- [195] <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/10/15/20A05476/sg>
- [196] <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/10/29/20A05955/sg>
- [197] <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/08/21/23A04729/sg>
- [198] https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2024-07-06&atto.codiceRedazionale=24A03441&elenco30giorni=false
- [199] <https://www.rifday.it/wp-content/uploads/2023/10/Tar-Lazio-ordinanza-n.07137.2023.pdf>
- [200] <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1726051957.pdf>

^[201]<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1726051957.pdf>

^[202]https://www.lice.it/pdf/Position%20paper%20LICE_AERC_10.10.24%20.pdf

RINGRAZIAMENTI

Prima di esprimere la mia gratitudine a tutte le persone che hanno fatto parte di questo percorso, sento il bisogno di fare una premessa.

Questo viaggio è stato lungo e tutt'altro che semplice. All'inizio non è stato facile nemmeno decidere di intraprenderlo: le mie insicurezze, la paura di non essere all'altezza, il timore di non farcela mi hanno accompagnata spesso. Durante questi anni, ho incontrato ostacoli, momenti di stanchezza, incertezze che mi hanno messo alla prova, non solo come studentessa, ma anche come persona.

Ma con il tempo qualcosa è cambiato. La voglia di imparare, di crescere e di costruire un futuro che mi somigliasse davvero ha cominciato a farsi più forte delle mie paure. Ho imparato a fidarmi di me stessa, a riconoscere il mio valore e a non arrendermi, anche quando sembrava più facile farlo.

Questo traguardo rappresenta molto di più di un punto di arrivo accademico. È un percorso interiore, fatto di crescita, resilienza e consapevolezza. Oggi, guardandomi indietro, non posso che essere orgogliosa della strada fatta e soprattutto di me stessa.

Nulla arriva per caso: è l'impegno quotidiano, i sacrifici, la costanza e la forza di volontà che fanno la differenza. La mia laurea è il risultato di tutto questo.

Desidero innanzitutto ringraziare la mia relatrice, la professoressa Silvia Fallarini, per la disponibilità, la guida e il supporto dimostrati durante la stesura di questa tesi. Ha accolto il tema da me proposto, indirizzandomi con precisione verso un argomento specifico e lasciandomi, al contempo, completa libertà e autonomia nello sviluppare e approfondire il tema. La sua apertura nel concedermi spazio di manovra è stata un'importante occasione per mettere alla prova le mie capacità. Un sentito ringraziamento va anche a tutti i docenti che ho avuto il privilegio di incontrare durante questo percorso accademico e che hanno contribuito, con il loro insegnamento e con la loro dedizione, alla mia crescita accademica e personale, lasciando qualcosa che porterò con me per sempre.

Desidero proseguire questi ringraziamenti esprimendo tutta la mia gratitudine alla mia famiglia. Ringrazio mia mamma, mio papà e mia sorella Alessia, per essere stati il mio punto fermo, il mio rifugio sicuro e la mia forza nei momenti di difficoltà. Senza il loro sostegno costante, la loro fiducia e il loro amore incondizionato, questo obiettivo non sarebbe stato possibile. Li ringrazio per i sacrifici che hanno fatto per permettermi di arrivare sino a qui. Tutto ciò che sono

e tutto ciò che ho costruito porta anche la loro firma. È grazie ai loro insegnamenti e al loro esempio che ho imparato a non arrendermi, a credere in me stessa e a lottare per ciò che amo. Questo traguardo appartiene a me quanto a loro.

Ringrazio mia sorella Alessia che, anche se oggi vive lontana da me, è sempre incredibilmente vicina al mio cuore. La distanza fisica non ha mai intaccato il nostro profondo legame, anzi lo ha rafforzato ancora di più. Siamo cresciute insieme imparando ad essere l'una il punto di riferimento dell'altra e so che sarà sempre così, indipendentemente da dove saremo o da cosa la vita ci riserverà. Avere una sorella come lei è uno dei doni più grandi che la vita mi abbia fatto.

Un pensiero speciale va anche ai miei nonni che non ci sono più. In questo giorno importante, sento forte la loro presenza, ma ancora più forte la certezza che sarebbero fieri di me, del mio impegno e del percorso che ho compiuto. A mia nonna Olimpia, che mi è sempre stata accanto con il suo amore instancabile, dedico un ringraziamento speciale. Grazie per aver creduto in me, sempre, per avermi ascoltata e confortata nei momenti difficili e per la tua presenza costante in questi anni. Sei stata il mio rifugio durante lo sconforto e una spinta nei momenti di crescita.

Dedico questa pagina anche a me stessa, perché ho saputo resistere, insistere e arrivare sino a qui, nonostante tutto. Per tutte le volte in cui ho avuto paura, ma ho continuato lo stesso e per tutte le volte che ho pensato di non farcela, ma ho scelto sempre di riprovarci. Questa laurea è la prova che ho saputo resistere, ricostruirmi e non arrendermi. Oggi, più che mai, sono fiera del mio cammino.

Ringrazio le mie compagne di corso, nonché migliori amiche, Giulia ed Elena. Insieme abbiamo affrontato questo percorso con impegno e fatica, ma anche con tante risate e momenti indimenticabili, che porterò sempre nel mio cuore. Con loro, ho scoperto il valore profondo dell'amicizia nella sua forma più matura e autentica: un legame fatto di sostegno reciproco, rispetto, presenza e condivisione. Come già ben sanno, sono immensamente grata di averle incontrate e di aver potuto costruire con loro un rapporto sincero e solido. So che il tempo ci porterà su strade diverse, lontane dagli stessi corridoi e dalle stesse aule, ma sono certa che continueremo a coltivare questo legame, perché ci lega la consapevolezza di esserci state l'una per l'altra in un momento fondamentale della nostra vita. La loro presenza ha reso questo cammino meno difficile e molto più significativo.

Alla mia migliore amica Elenina, non bastano le parole per esprimere quanto la sua presenza sia stata importante per me in questi anni. È sempre stata un punto di riferimento e una presenza costante. Ha sempre creduto in me, anche quando io stessa non riuscivo a farlo, incoraggiandomi con una dolcezza e forza che solo lei sa avere. Nei momenti di sconforto e delusione mi ha teso

la mano senza esitazione, standomi accanto sempre e facendomi sentire capita e ascoltata. La sua vicinanza è stata un dono prezioso e spero di riuscire a restituirla, nel tempo, anche solo una parte di tutto ciò che mi ha dato.

Un ringraziamento speciale va a Gessica, che pur essendo entrata da poco nella mia vita, è riuscita fin da subito a ritagliarsi un posto importante nel mio cuore. La sua capacità di ascoltare, comprendere e motivare, unita ad una sensibilità rara, ha rappresentato per me un sostegno prezioso in questo ultimo passo. Con la sua presenza attenta e generosa, è riuscita a trasmettermi forza e fiducia in me stessa, proprio come solo una vera amica e una brava psicologa sa fare. Grazie per avermi aiutata e accompagnata fino alla fine di questo percorso.

Un ringraziamento dal profondo del cuore lo dedico a Patrizia, che in questi anni è stata per me un punto di riferimento sicuro e una guida fondamentale nel mio percorso di crescita personale. Con la sua professionalità e modo di essere sempre accogliente, è riuscita a darmi gli strumenti per affrontare i momenti difficili, aiutandomi a credere di più in me stessa. È stata molto di più di una terapeuta: una motivatrice, una figura materna, capace di sostenermi senza giudizio, di spronarmi quando ne avevo bisogno e di accompagnarmi con dolcezza e fermezza nel mio cammino. Mi ha aiutata a guardarmi dentro con coraggio e a superare fragilità e insicurezze, rendendomi oggi una persona più forte, più stabile e più fiduciosa.

Un grazie speciale va anche a Daniela, che ha saputo ascoltarmi con pazienza e affetto, accogliendo le mie pene, le mie delusioni e i miei sfoghi. Con il suo sorriso, la sua ironia e la sua straordinaria empatia, è sempre riuscita a trovare le parole giuste. I suoi consigli e la sua presenza sono stati per me una parentesi di leggerezza e comprensione che ha saputo, più di una volta, alleggerire anche i giorni più pesanti.

Concludo ringraziando tutti gli amici e i parenti che, con una parola, un gesto o un sorriso, mi sono stati accanto lungo questo cammino. Anche il più piccolo segno di vicinanza ha avuto un valore enorme per me.

Questa tesi è il frutto di un cammino condiviso, fatto di presenze vicine e lontane.

A chi è stato parte del mio cammino, a chi oggi cammina con me e a chi incrocerà i miei passi domani: grazie, con tutto il cuore.