

Epilessia in gravidanza: nostra esperienza clinica

A. D'ETTORE, A. PALMA, A. CIOTOLA, G. CHIACCHIO, A. TRAPANESE, G. FUSCO, A. TOLINO

RIASSUNTO: Epilessia in gravidanza: nostra esperienza clinica.

A. D'ETTORE, A. PALMA, A. CIOTOLA, G. CHIACCHIO, A. TRAPANESE, G. FUSCO, A. TOLINO

In questo studio abbiamo reclutato 33 donne gravide con anamnesi positiva per epilessia. Le pazienti sono state suddivise in due gruppi: il gruppo A, costituito da 15 donne in terapia farmacologica; il gruppo B costituito da 18 donne che non effettuavano terapia.

Le pazienti sono state seguite per l'intera gravidanza, hanno eseguito periodicamente esami ematochimici, valutazione sierica delle concentrazioni dei folati e dei farmaci antiepilettici, ecografia ostetrica.

Scopo di questo studio è stato analizzare l'andamento delle gravidanze nelle donne affette da epilessia nella nostra esperienza.

Dal nostro studio emerge che esiste un rischio maggiore di malformazioni fetali in donne epilettiche in terapia farmacologica rispetto alla popolazione generale. La probabilità di avere un bambino sano in queste donne è comunque superiore al 90%.

Emerge una percentuale di Intrauterine Growth Restriction pari al 3%, di abortività nel 1° trimestre pari al 10% ed una percentuale totale di taglio cesareo pari al 41%.

SUMMARY: Epilepsy during pregnancy: our clinical experience.

A. D'ETTORE, A. PALMA, A. CIOTOLA, G. CHIACCHIO, A. TRAPANESE, G. FUSCO, A. TOLINO

In this research we recruited 33 pregnant women with positive case history of epilepsy. The patients were divided into two groups. Group A was made up of 15 women undergoing pharmaceutical therapy; Group B was made up of 18 women not undergoing any therapy.

The patients were controlled for the whole pregnancy: they have all taken periodical hematochemical exams; evaluation of the folates and anti-epileptic medicines serumal contractions, obstetrical ecography.

The goal of this research was to analyze the pregnancies' progress in epileptic women in our experience.

Our research points out that there is a greater risk of foetal deformity in epileptic women under pharmacological therapy, compared to the regular population. However the chance of having a healthy child in such women is above 90%.

Moreover from our research a 3% Intrauterine Growth Restriction, 10% abortion within the first quarter and an overall 41% of caesarean section.

KEY WORDS: Epilessia - Gravidanza - Farmaci antiepilettici.
Epilepsy - Pregnancy - Antiepileptic drug.

Introduzione

Gli effetti dell'attività convulsiva durante la gravidanza sulla salute fetale sono di scarsa rilevanza se le convulsioni sono isolate e di breve durata. Se viceversa le convulsioni si manifestano come tonico-clonico recidivanti, stato di male epilettico o parziali complesse, i danni fetali risultano gravi e comprendono aborto spontaneo, ipossia fetale e bradicardia, che possono portare alla morte fetale. In nati da donne che avevano

avuto una crisi convulsiva nel 1° trimestre di gravidanza è stata osservata una frequenza di malformazioni tre volte più alta di quella relativa a donne epilettiche senza crisi nel 1° trimestre.

La riduzione del controllo delle convulsioni in gravidanza sembra essere associata ad una riduzione dei livelli di farmaco (libero). Tale riduzione sembra determinata da più fattori che si verificano nel corso della gravidanza: l'aumento dei livelli di estrogeni, l'aumento del progesterone che riducendo la motilità intestinale interferisce con l'assorbimento del farmaco, la ritenzione di fluidi e sodio, l'iperventilazione e i problemi psicologici ed emozionali.

Nella maggior parte dei casi, i livelli di farmaci anticonvulsivanti devono essere ridotti durante la gravidanza e ciò può influire sulla frequenza delle crisi. L'as-

sorbimento gastrointestinale diminuisce, mentre aumenta la clearance epatica e renale di quasi tutti i farmaci antiepilettici.

Inoltre, i livelli di albumina diminuiscono, con una conseguente riduzione delle concentrazioni farmacologiche totali.

In realtà, la possibilità di controllare i livelli sierici dei farmaci anticonvulsivanti permette le modificazioni di dosaggio necessarie a mantenere inalterati i livelli terapeutici.

Materiali e metodi

La gestione delle donne con epilessia è complessa, richiedendo un approccio multidisciplinare; nelle donne che assumono farmaci antiepilettici sarebbe necessario programmare la gravidanza con largo anticipo, per quanto possibile, e ottimizzare la terapia almeno 6 mesi prima del concepimento rivalutando la diagnosi e utilizzando il farmaco antiepilettico più efficace, possibilmente in monoterapia, alla dose minima necessaria per controllare la crisi. In considerazione di ciò, ci siamo proposti di verificare:

- gli effetti dell'epilessia sulla gravidanza e della gravidanza sulle crisi epilettiche;
- l'andamento della gravidanza e del parto nelle pazienti epilettiche;
- l'outcome neonatale in neonati da madre epilettica con e senza terapia, l'epoca del parto, il peso alla nascita, il punteggio di Apgar e l'eventuale necessità della terapia intensiva neonatale.

Sono state incluse nel nostro studio quadriennale 35 donne gravide, che hanno presentato all'anamnesi crisi epilettiche diagnosticate.

Le pazienti presentavano un'età compresa tra i 21 e i 38 anni; non sono state selezionate in base al tipo di epilessia.

A tutte le gestanti considerate nel nostro studio è stata effettuata un'attenta anamnesi personale, con l'obiettivo di evidenziare patologie associate all'epilessia, nonché un'anamnesi familiare allo scopo di valutare un'eventuale familiarità per epilessia e malformazioni congenite.

Sono state escluse dal nostro studio pazienti con età < 18 anni, pazienti che presentavano anamnesi positive per patologia autoimmune, tiroidea, diabete mellito, insufficienza renale cronica, epatopatie gravi, ipertensione arteriosa, pazienti che presentavano all'anamnesi ostetrica ipertensione gravidica, gestosi EPH, abortività ripetuta.

Alle pazienti che hanno partecipato allo studio è stato sottoposto un consenso informato per renderle edotte circa gli effetti dell'epilessia sulla gravidanza, della gravidanza sull'epilessia, gli effetti collaterali, la

tossicità e il rischio teratogeno dei farmaci anticonvulsivanti in gravidanza.

Tutte le pazienti hanno eseguito periodicamente esami ematochimici, valutazione sierica delle concentrazioni dei folati e dei farmaci antiepilettici, ecografia ostetrica.

È stato inoltre, consigliato loro di eseguire due test, dosaggio dell'alfa-fetoproteina sierica materna, ecografia della translucenza nucale, ecografia morfologica strutturale ed ecocardiografia fetale, tampone vagino-rettale.

Qualora esistevano dubbi diagnostici è stata raccomandata un'amniocentesi, per lo studio del cariotipo fetale e per il dosaggio dei livelli di alfa-fetoproteina e di acetilcolinesterasi nel liquido amniotico.

Le pazienti sono state inoltre sottoposte ad ecografie periodiche, per la valutazione della biometria fetale, a flussimetria Doppler dell'arteria ombelicale e a esame cardiotoecografico, per la valutazione del benessere fetale a partire dalla 35^a settimana di gestazione.

Delle 35 pazienti, 2 non si sono più recate presso il nostro centro e pertanto non abbiamo potuto valutarne l'evoluzione. Invece, i 33 casi di gravide affette da epilessia, sono stati suddivisi, a seconda se erano in terapia con farmaci antiepilettici o meno, in due gruppi:

GRUPPO A: costituito da 15 pazienti affette da epilessia in terapia con farmaci antiepilettici in gravidanza (45%);

GRUPPO B: costituito da 18 pazienti gravide affette da epilessia "stabilizzata", che non erano in terapia con farmaci antiepilettici, in quanto libere da crisi epilettiche da 8-11 mesi, prima dell'insorgenza della gravidanza (55%).

Nell'ambito del gruppo A delle 15 pazienti gravide affette da epilessia, 12 erano in monoterapia (80%) di cui 6 con carbamazepina (50%), 3 con fenitoina (25%) e 3 con lamotrigina (25%); le restanti 3 (20%) erano, invece in politerapia: 2 in terapia con l'associazione carbamazepina + acido valproico (67%) e 1 in terapia con l'associazione fenobarbital + fenitoina (33%).

Del campione di 33 gravide studiato, 26 avevano programmato la gravidanza, iniziando l'assunzione di acido folico (5 mg/die) dai 3 ai 5 mesi prima del concepimento, così come consigliato loro nella consulenza pregravidica; le restanti 7 pazienti hanno iniziato l'assunzione di acido folico con l'inizio della gestazione, così come consigliato dall'ostetrico.

Risultati

Del campione studiato, 29 pazienti hanno trascorso la gravidanza senza l'insorgenza di crisi (87,8%), le restanti 4 hanno riferito l'insorgenza di crisi in gravi-

danza (3 hanno presentato 2-3 crisi durante tutta la gravidanza, l'altra ha riferito più di 4 crisi durante la gestazione).

Nessuna paziente ha presentato crisi nel periodo travaglio/parto.

Del campione, solo 3 pazienti di età >35 anni ha effettuato amniocentesi, che ha dato in tutti i casi esito negativo: presenza di un cariotipo normale (46XX, 46XX, 46XY), senza alterazioni morfologiche e/o strutturali dei cromosomi.

Per quanto riguarda l'outcome materno-fetale:

- nel gruppo A si sono verificati 2 aborti spontanei avvenuti nel 1° trimestre di gravidanza (13%), 1 aborto terapeutico a 22 settimane di gestazione a seguito della rilevazione ecografia della malformazione di Arnold-Chiari (7%). L'esito delle altre 12 gravidanze è stato di 1 caso di IUGR (8%) e 1 caso di cardiopatia congenita (8%).
- Nel gruppo B si è verificato solo 1 aborto spontaneo avvenuto nel 1° trimestre di gravidanza (6%).

Per quanto riguarda la modalità di espletamento del parto, abbiamo avuto:

- nel gruppo A: 7 parti con taglio cesareo su 12 parti (58%), di cui 4 programmati (57%) e 2 d'urgenza (29%) e 1 taglio cesareo su richiesta materna (14%). I 2 tagli cesarei urgenti si sono avuti: 1 per anomalie cardiocografiche e flussimetrie alla 38ª settimana di gestazione e l'altro per IUGR severo e oligoidramnios a 35 settimane di gestazione; i 4 tagli cesarei programmati si sono avuti: in 3 pazienti che avevano presentato crisi epilettiche in gravidanza e l'altro per alterazioni flussimetriche a 38 settimane di gestazione.
- nel gruppo B: 5 parti con taglio cesareo su 17 parti (29%) di cui 2 programmati (40%), 1 per aumento delle crisi epilettiche in gravidanza e l'altro per sproporzione feto-pelvica; 1 taglio cesareo d'urgenza (20%) per anomalie cardiocografiche a 36 settimane e 2 tagli cesarei su richiesta materna (40%).

Abbiamo riscontrato, nel gruppo A del campione esaminato, una modalità di parto con taglio cesareo pari al 58% e di parto spontaneo pari al 42%; invece nel gruppo B è stata riscontrata una percentuale di taglio cesareo pari al 29% e di parto spontaneo pari al 71%.

Nelle pazienti che hanno partorito spontaneamente, nessuna ha avuto crisi durante il travaglio/parto.

Per quanto riguarda il benessere neonatale, abbiamo riscontrato un punteggio di Apgar mai < 7 nel 1 minuto e mai < 8 dopo 5 minuti.

Nessun neonato ha presentato complicanze alla nascita, non necessitando né di ossigeno-terapia, né di as-

sistenza respiratoria.

Abbiamo avuto una percentuale di neonati con basso peso alla nascita pari al 3%.

Conclusioni

Scopo di questo studio non è stato voler dare dati conclusivi, ma solamente analizzare l'andamento delle gravidanze nelle donne affette da epilessia nella nostra esperienza.

Dunque, se rispetto alla popolazione generale, donne con epilessia trattate con farmaci antiepilettici presentano un rischio maggiore di dare alla luce un bambino con anomalie congenite, tuttavia la probabilità di avere un bambino sano in queste donne è comunque superiore al 90% e l'assunzione di farmaci antiepilettici non rappresenta una controindicazione a iniziare e portare a termine una gravidanza.

Emerge una percentuale di *Intrauterine Growth Restriction* pari al 3%, di abortività nel 1° trimestre pari al 10% ed una percentuale totale di taglio cesareo pari al 41%, percentuale molto importante considerando che non esistono controindicazioni nella donna epilettica per il parto per via vaginale.

Per contro, non abbiamo osservato alcuna grave complicanza materna.

Non c'era differenza statisticamente significativa nell'età materna, tra le donne che avevano bambini con malformazioni e quelle, invece, i cui bambini erano perfettamente sani.

Viceversa, vi era un aumento statisticamente significativo nella frequenza di anomalie maggiori tra i neonati esposti a farmaci antiepilettici in generale e quelli non esposti ad anticonvulsivanti.

La riduzione o la sospensione della terapia a gravidanza iniziata è inutile, in quanto eventuali anomalie congenite si istaurano molto precocemente ed è inoltre pericolosa, poiché le crisi, pur non aumentando il rischio di malformazioni congenite, possono danneggiare la salute materna e fetale.

Questi dati sono in linea con quelli della letteratura, suggerendo che l'uso materno di anticonvulsivanti aumenta il rischio di embriopatie a cui i neonati vanno incontro già a causa della malattia materna.

La difficoltà nella gestione della gravidanza è maggiore nelle donne che necessitano di terapie con farmaci antiepilettici, mono- o politerapia, rispetto a quelle che malgrado abbiano una storia di epilessia non seguono un trattamento farmacologico, perché libere da crisi.

Sembra valutabile l'ipotesi, seguita da alcuni Autori, dell'esistenza di un legame tra malformazioni fetali e gravità di malattia epilettica materna *diverso da quello tra esposizione a farmaco e malformazione*.

Quanto la patologia di per sé sia causa di malformazioni fetoneonatali è ancora dubbio: è stato osservato un aumento di malformazioni in nati da donne che avevano avuto una crisi convulsiva in gravidanza 3 volte più alto di quello relativo a donne epilettiche senza crisi in gravidanza. Studi osservazionali hanno rilevato un aumento delle malformazioni neonatali anche in donne epilettiche non sottoposte a terapia.

È riportato in letteratura che i livelli di folati nel siero delle donne affette da epilessia trattate con farmaci antiepilettici sono significativamente bassi ed è stata trovata una relazione causale tra anticonvulsivanti inducenti deplezione di folati e malformazioni a carico del sistema nervoso centrale. Si raccomanda, pertanto, alle donne che programmano una gravidanza, l'assunzione preventiva di un'integrazione di folati anche prima del concepimento, soprattutto se in terapia con farmaci antiepilettici.

In letteratura, non risultano ben segnalate le complicità a carico del feto quale effetto delle crisi in sé

nel corso della gravidanza, tranne nei casi in cui si verifica un quadro di grave ipossia. Il primo trimestre rappresenta il periodo più a rischio di crisi convulsive, motivo per cui è determinante l'attento monitoraggio dei farmaci antiepilettici, assunti dalla gestante per raggiungere, come obiettivo il controllo delle crisi stesse.

Molti Autori non trovano correlazione alcuna tra la frequenza e/o il tipo di convulsioni in gravidanza e il rischio di malformazioni. Nel 90% delle gravidanze complicate da episodi convulsivi, si assiste alla nascita di neonati sani.

Sia pure con i limiti di una casistica ristretta, risulta dai nostri dati che il management della donna epilettica riconosce una prima fase *preconcezionale*, in cui fatta la diagnosi, si valuta la necessità della terapia, si sceglie il farmaco, si valuta il dosaggio più appropriato del farmaco e una seconda fase, *la gravidanza stessa*, durante la quale dovranno essere mantenute le condizioni ideali per una corretta gestione della gravidanza e un favorevole outcome neonatale.

Bibliografia

1. ARTAMA M, et al. *Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring.* Neurology 2005;64(11):1874-8.
2. BARRET C, RICHENS A. *Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop.* Epilepsia Res 2003;52(3):147-87.
3. BATTINO D, et al. *Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study.* Epilepsy Res 1999(1);36:53-60.
4. BUEHLER BA. *Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome.* N. Engl J Med 1990;322:1567-72.
5. CRAWFORD P. *Best practice guideline for the management of women with epilepsy.* Epilepsia 2000;41(6 Suppl 9):117-24.
6. DUNCAN, et al. *The Effects of Valproic Acid in the Outcome of Pregnancy: a prospective study.* Epilepsia 2003;44 (Suppl 8): 59.
7. GJERDE IO, et al. *The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases.* Acta Neurol Scand 1988; 78 (3): 198-205.
8. KANEKO S, et al. *Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors.* Epilepsia 1998;29(4):459-67.
9. KANEKO S, et al. *Congenital malformations due to antiepileptic drugs.* Epilepsy Res 1999;33(2-3):145-58.
10. KANEKO S, et al. *Malformations in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs.* 1992;42 (4 Suppl 5):68-74.
11. LEONARD H, et al. *Maternal health in pregnancy and intellectual disability in the offspring: a population based study.* Ann. Epidemiol. 2006;16(6):448-54.
12. OLAFSSON E, et al. *Pregnancies of women with epilepsy: a population based study in Iceland.* Epilepsia 1998;39(8):887-92.
13. SABERS A, et al. *Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies.* Acta Neurol Scand 1998; 97(3):164-70.
14. THOMAS SV, et al. *Pregnancy in women with epilepsy: preliminary results of Kerala registry of epilepsy and pregnancy.* Neurol India 2001;49(1):60-6.
15. THORNEYCROFT I, et al. *The impact of antiepileptic drug therapy on steroidal contraceptive efficacy.* Epilepsy Behav 2006;9:31-9.
16. ZAHN C, et al. *Pregnancies care of pregnant women with epilepsy: a population-based study in Iceland.* Epilepsia 1998;39 (8):887-92.