

Dalla prima crisi allo Stato Epilettico

Alessandra Ferrari Rousseau

*UO Neurofisiopatologia, Centro Regionale per l'Epilessia
IRCCS Policlinico San Martino, Genova*



OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
1923 Cent'anni di cura 2023



XIII congresso nazionale

simeu

GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024

Ambito epilettologico

Ventaglio di condizioni cliniche che vanno dalla singola crisi alla «worst condition» (Stato Epilettico – SE)

Tali condizioni cliniche definiscono

SPETTRO DELLE EMERGENZE EPILETTOLOGICHE

Spettro delle emergenze epilettologiche

Singola crisi epilettica

- crisi che si autolimita

Crisi ripetitive acute/crisi in cluster

- almeno due crisi epilettiche in un breve lasso di tempo

Crisi prolungate

- una crisi epilettica che non si è auto-limitata ma che non è ancora qualificata come stato epilettico

Stato Epilettico

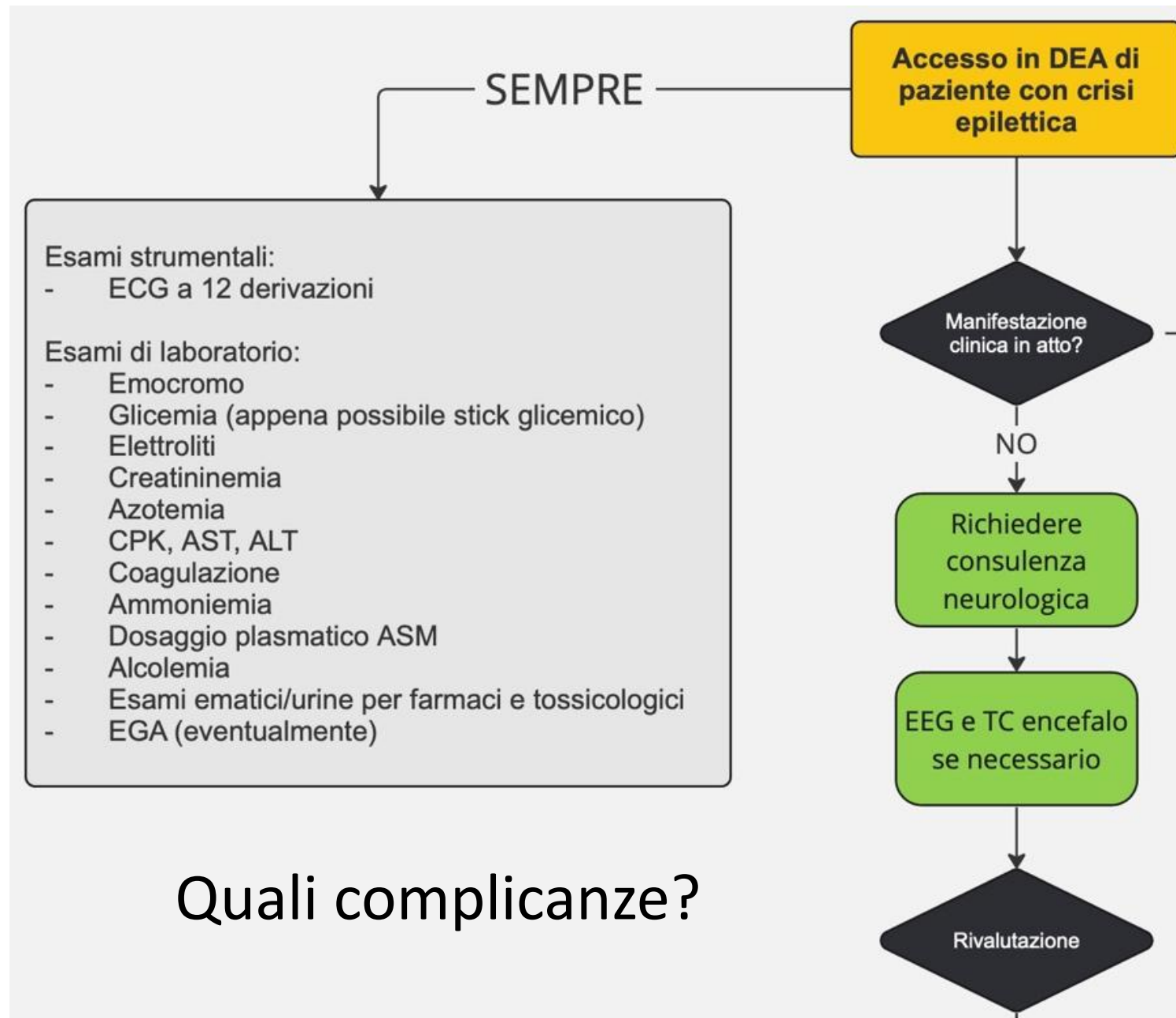
- attività epilettica continua (o due o più crisi senza completo recupero della coscienza) > 5 minuti

CONTESTO

- ✓ Extra-ospedaliera
- ✓ Intra-ospedaliera
- ✓ Pronto Soccorso
- ✓ Terapia Intensiva

TIPO DI PAZIENTE

- ✓ Paziente con Epilessia
- ✓ Paziente «de novo»



Complicanze di una crisi epilettica

Lussazione
scapolo-omeroale (meno
del 50% diagnosticate in
fase acuta)
Lussazioni ATM

Fratture omero
Frattura anca
Fratture splancno-cranio

Fratture vertebrali
(causate dalla crisi stessa
o seguito a caduta, tratto
dorsale, da scoppio o da
compressione)

Tako-tsubo
Cardiomyopathy or
Syndrome (Défaillance
cardiaca acuta
ventricolare sinistra)

Aritmie ictali
Aritmie post-ictali
SUDEP

Paziente di 55 anni in politerapia, forte fumatore, inattivo, socialmente isolato

2010 : ustione mano destra

2014 : frattura vertebrale tratto dorsale

2017 : CGTC con trauma maxillo facciale (frattura zigomo, pavimento dell'orbita e lacerazione palpebrale)



Complicanza più
temibile?

**Status is a special
condition and not “just
longer seizure”**

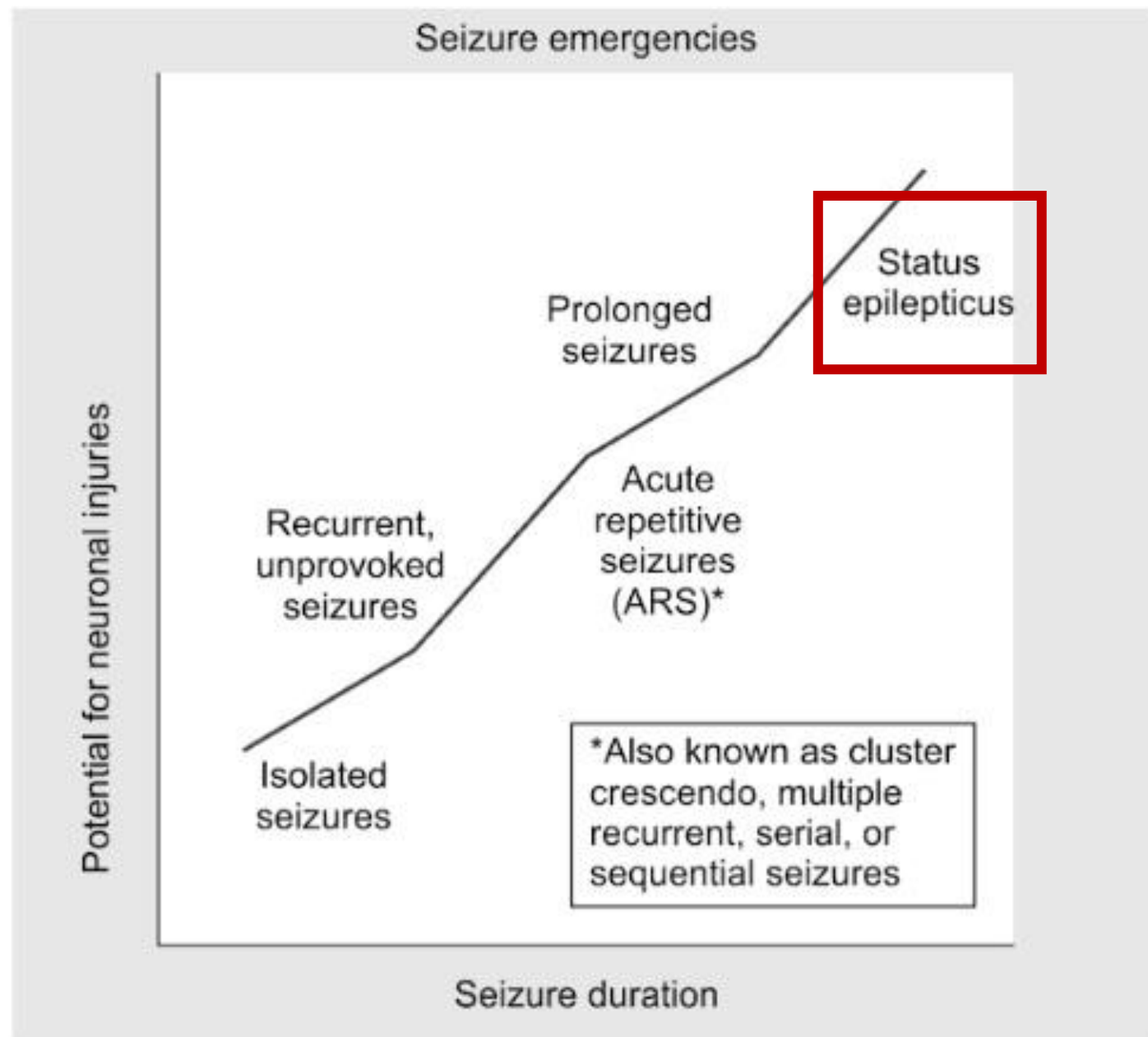
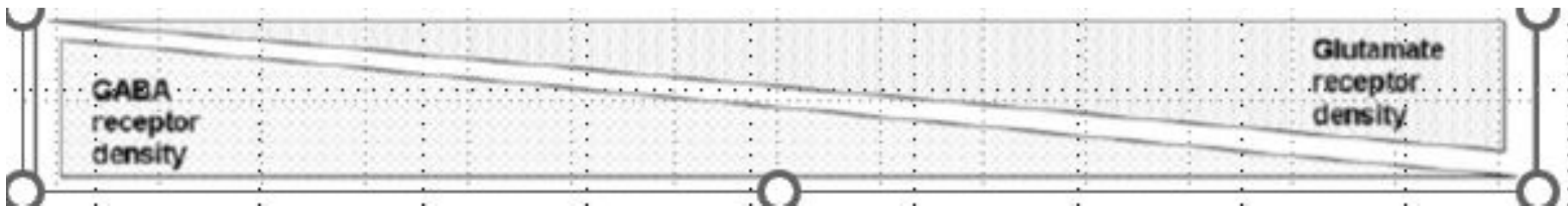


Figure 2.1 Spectrum of seizures in any setting mandating emergency treatment
Source: Pellock J. J Child Neurol. 2007;22(suppl):9S-13S

Definizione di SE

- Lo stato epilettico è una condizione derivante dal fallimento dei meccanismi responsabili della cessazione delle crisi o dall'avvio di meccanismi che portano a crisi anormalmente prolungate
- È una condizione che può avere conseguenze a lungo termine tra cui morte neuronale e alterazione delle reti neuronali a seconda del tipo e della durata delle crisi



Stato Epilettico

SE convulsivo generalizzato GCSE

Manifestazioni motorie generalizzate

- **Generalizzato**
- **Focale a componente motoria**
 - Con coscienza preservata
 - Con assenza di coscienza

SE Non Convulsivo NCSE

Senza manifestazioni motorie

Generalizzato (es. assenze)

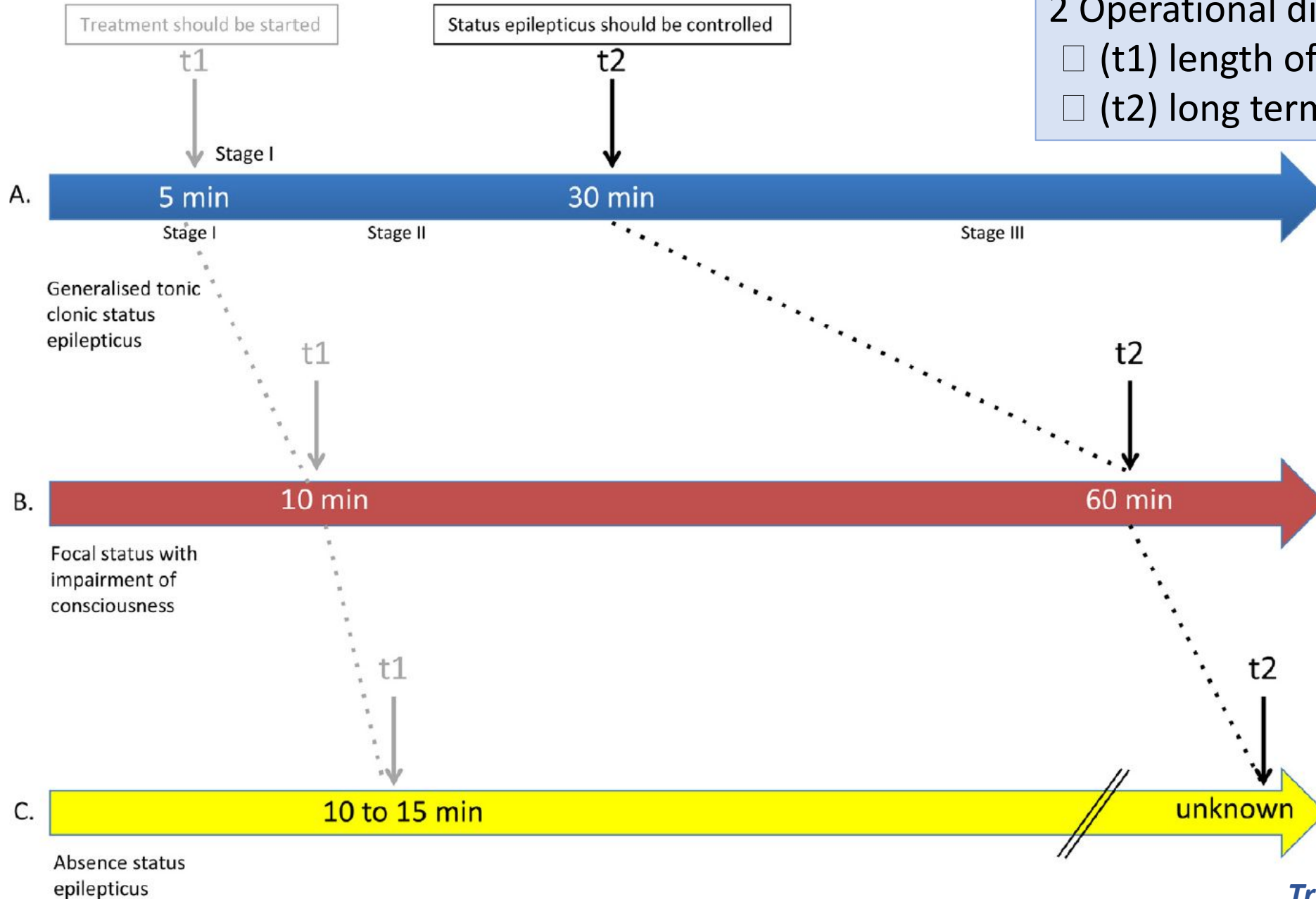
Focale senza componente motoria

Con coscienza preservata

Con assenza di coscienza

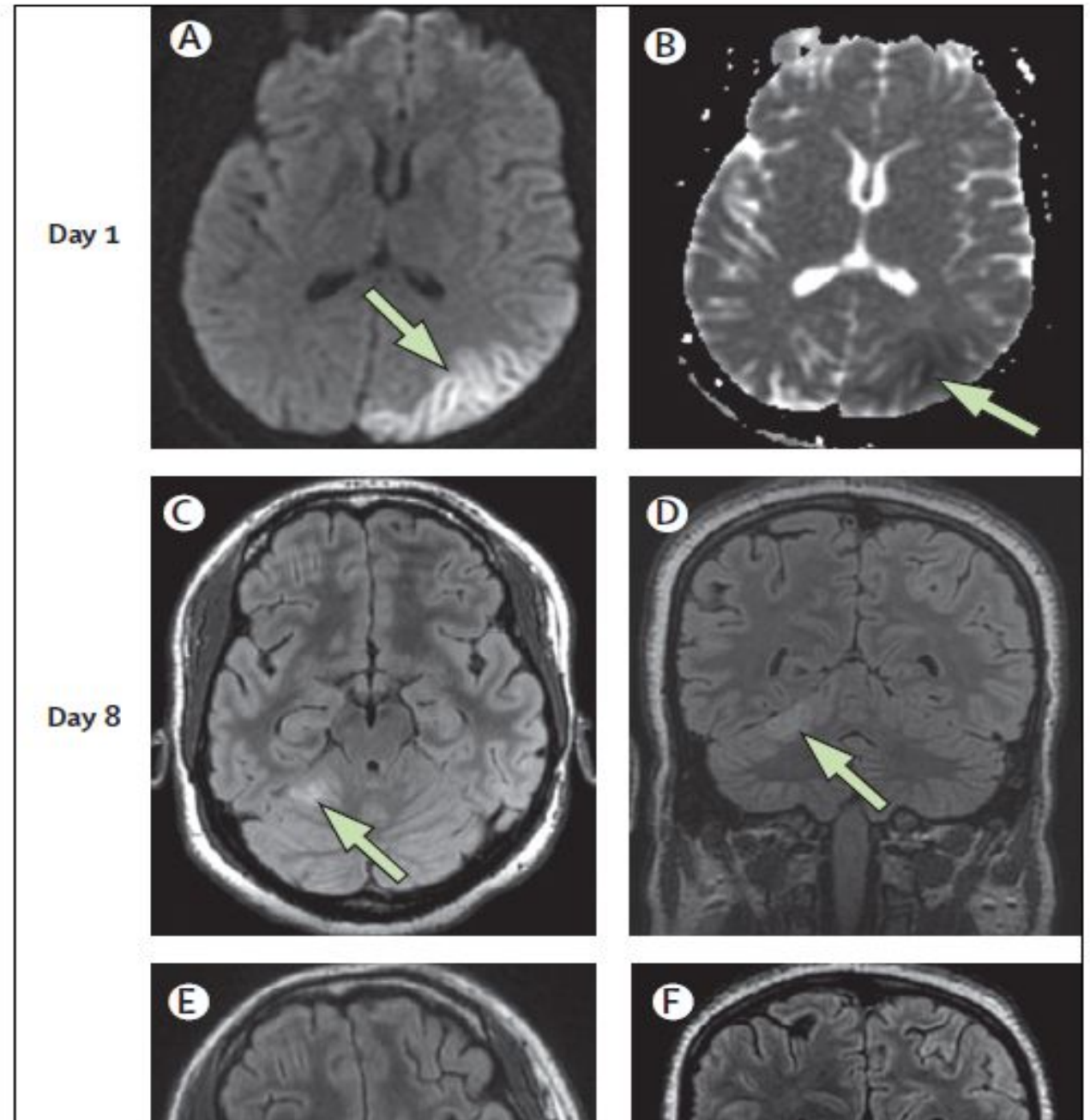
2 Operational dimension:

- ☐ (t1) length of seizure
- ☐ (t2) long term consequences



RM findings SE

- alterazioni di segnale quali iperintensità in T2 e in diffusione
- corteccia e ippocampo
- possono interessare precocemente i gangli della base
- sono reversibili se lo SE si risolve precocemente
- possono evolvere e dar luogo a un danno neuronale permanente



Eziologia dello SE

Conosciuta (cioè sintomatica)

Acuta (ictus, intossicazione, encefalite, ecc.)

Remota (post-traumatico, postencefalitico, post-ictus, ecc.)

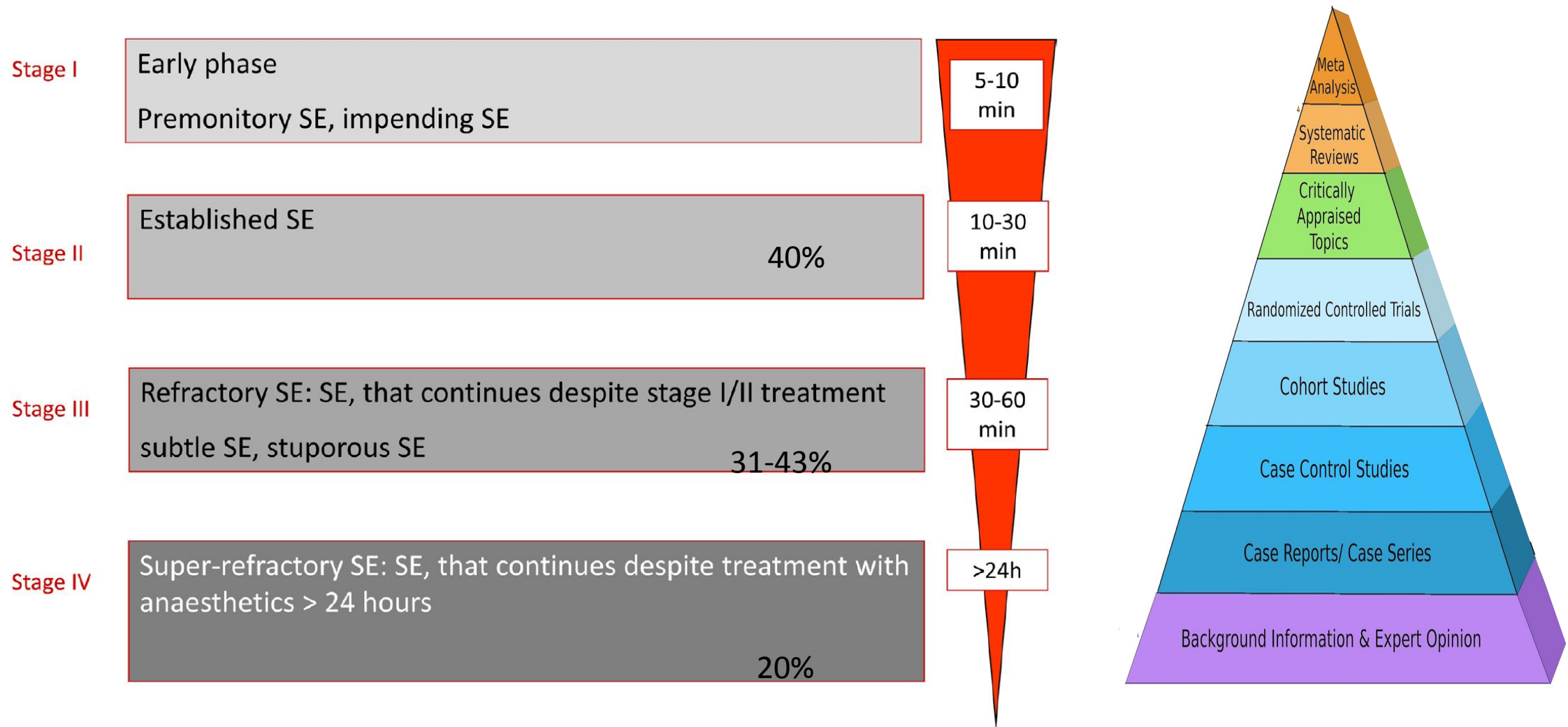
Progressiva (tumore cerebrale, malattia di Lafora, AD, ecc)

SE nelle sindromi elettrocliniche definite

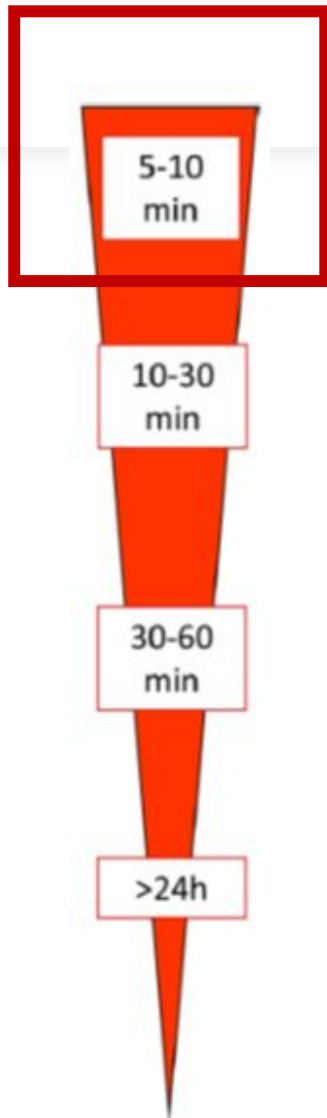
Sconosciuta (cioè criptogenica)

	Frequency (%)	Mortality (%)
Acute		
Stroke	22%	33%
Metabolic abnormalities	15%	30%
Hypoxia	13%	53%
Systemic infection	7%	10%
Anoxia	5%	71%
Trauma	3%	25%
Drug overdose	3%	25%
CNS infection	3%	0%
CNS haemorrhage	1%	0%
Chronic		
Low concentration of anti-epileptic drugs	34%	4%
Remote symptomatic (eg, tumour, stroke, trauma)	25%	14%
Alcohol misuse	13%	20%
Tumour	7%	30%
Idiopathic	3%	25%
Some patients had more than one aetiology.		
Table 1: The frequency and mortality associated with acute and chronic causes of status epilepticus in adults ²⁰		

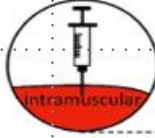
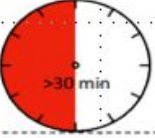
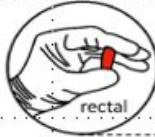
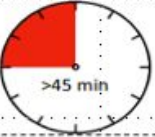
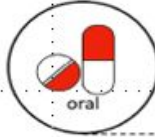
Decorso clinico, trattamento, piramide delle evidenze



EARLY SE: premonitory status, impending status

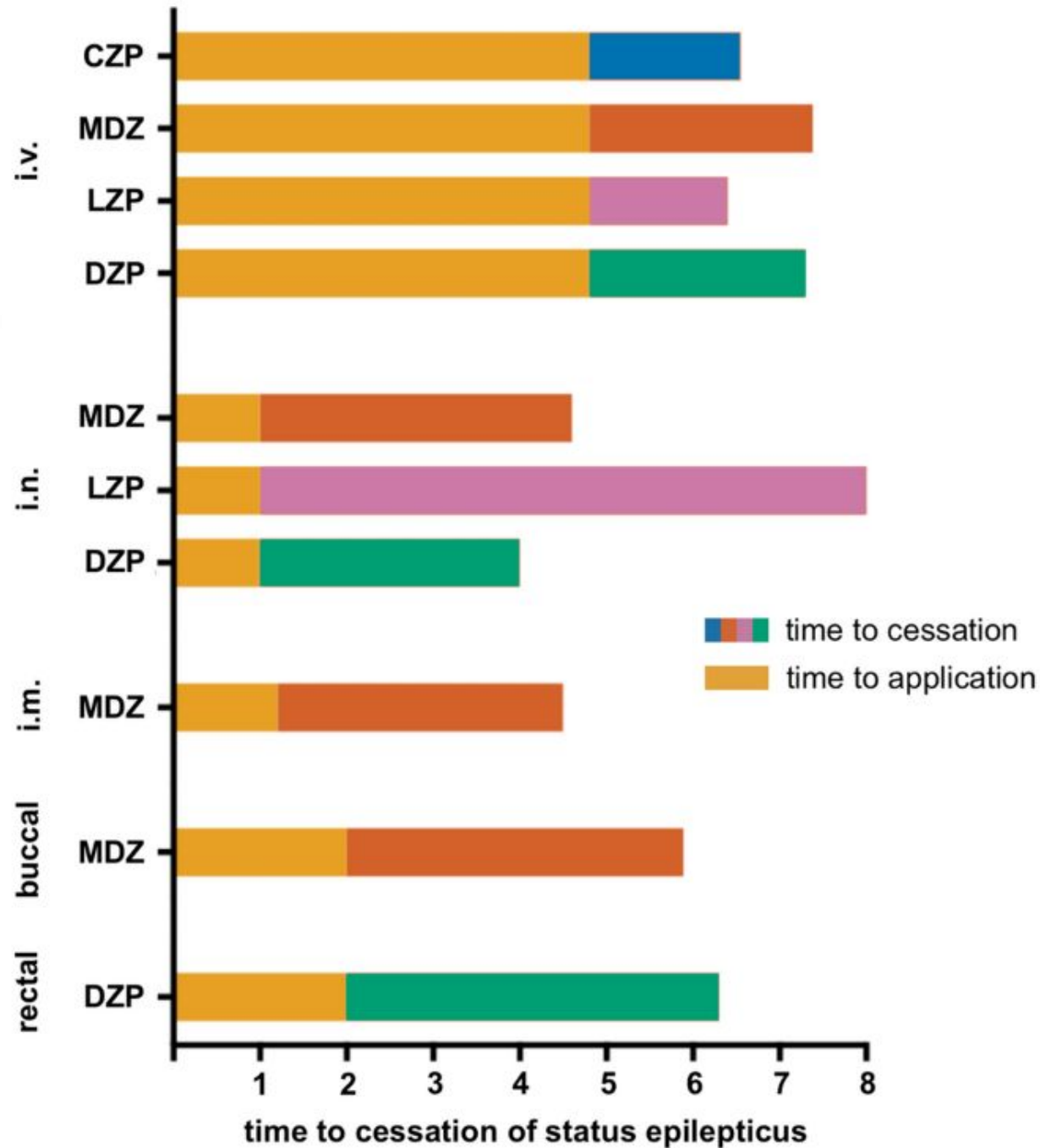


Benzodiazepine
vie di somministrazione
disponibilità
T° di fine dello SE
uso clinico

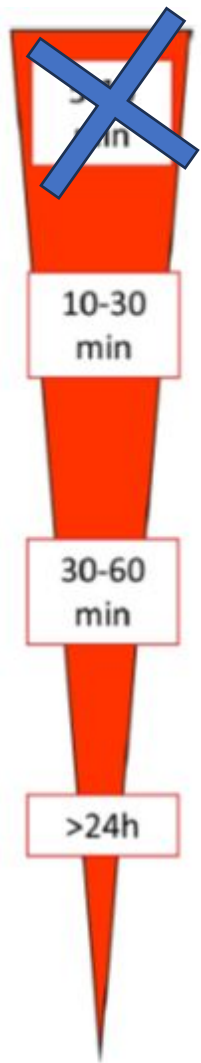
Route of delivery	Available benzodiazepines ^a	Time till cessation	Comment on clinical use in status epilepticus
 intra venous	- Clonazepam - Diazepam - Lorazepam - Midazolam	 5 min	- Gold standard if PVC established - Restricted to medical professionals
 nasal	- Diazepam - Lorazepam - Midazolam	 5-15 min	- Feasible option if PVC is not yet established - Easy to use for medical non-professionals
 intramuscular	- Diazepam - Lorazepam - Midazolam	 5-45 min	- Feasible option if PVC is not yet established - Autoinjectors available for non-professionals
 buccal	- Lorazepam - Midazolam	 >30 min	- Feasible option for seizure clusters or in palliative care settings - Easy to use for medical non-professionals
 rectal	Diazepam	 >45 min	- Feasible option for seizure clusters or in palliative care settings - Difficult to handle, may cause discomfort
 oral	- Clonazepam - Diazepam - Lorazepam - Midazolam	 >60 min	Inadequate route for treatment of status epilepticus



different benzodiazepines and delivery routes



Time from therapy administration to cessation of status epilepticus (SE) is displayed to help decide on the clinical use of different delivery routes for benzodiazepines in SE, based on published preparations and process times for drug administration via intravenous injection (i.v.), intramuscular injection (i.m.), rectal, intranasal (i.n.) and buccal administration [48]. For i.v. administration, it was assumed that no peripheral indwelling venous catheter had yet been established analogous to Silbergleit et al. [48]. MDZ midazolam, LZP lorazepam, DZP diazepam, CZP clonazepam



ESTABLISHED SE: «benzodiazepine-refractory» SE

Necessario iniziare immediatamente un ASM di seconda linea per via ev.

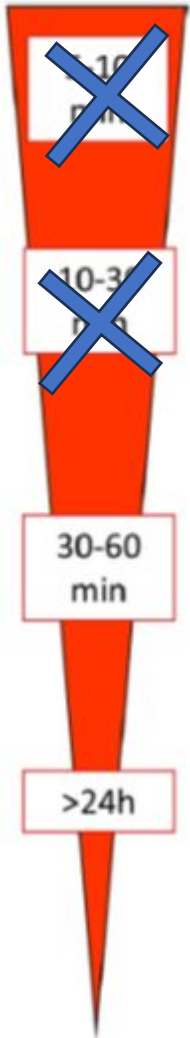
Fondamentale utilizzare posologie corrette dei vari ASM



SE STABILITO (10-30 minuti)

- Indagare l'eventuale eziologia sottostante con indagini di neuro-imaging
- Correggere ogni squilibrio elettrolitico o ipertensione arteriosa
- Eseguire EEG (ricercare SE non-convulsivo, controlla la risposta alla terapia)
- Pre-allertare la terapia intensiva

Farmaco	Dose (dose massima)	Massima velocità di infusione
Levetiracetam	60 mg/kg (4.5 g)	5 mg/kg/min in 15 minuti
Valproato di sodio	30-40 mg/kg (3 g)	10 mg/kg/min in 20 minuti
Fenitoina	20 mg/kg (1.5 g)	50 mg/min
Lacosamide	200-400 mg (600 mg)	10 mg/min in 15-30 minuti
Fenobarbital	10-15 mg/kg (20 mg/kg)	50 mg/min



REFRACTORY SE

Condizione che persiste malgrado la somministrazione di almeno due ASM per via parenterale opportunamente dosati, incluse le benzodiazepine

Dal 10 al 40% degli SE diventano refrattari (mortalità > 40%) in particolare negli SE sintomatici acuti e se il trattamento è tardivo

Accordo generale sulla necessità di induzione di coma farmacologico nello SE convulsivo

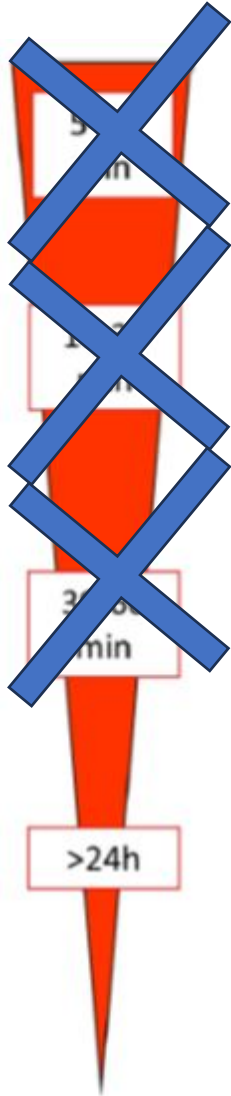
REFRACTORY SE



SE REFRATTARIO (30-60 minuti)

- Trasferire in terapia intensiva
- Procedere a intubazione endotracheale e induzione in coma terapeutico
- Trattare l'ipertermia
- Monitoraggio EEG (verificare la risposta al trattamento e monitorizzare il livello di sedazione)

Farmaco	Dose di carico	Dose di mantenimento
Midazolam	0.1-0.3 mg/kg	0.05-0.5 mg/kg/h
Propofol	2 mg/kg	5-10 mg/kg/h
Ketamina	2-7.5 mg/kg/h	0.3-5 mg/kg/min
Tiopentale	2 mg/kg	3-5 mg/kg/h



SUPER-REFRACTORY (SRSE)

SRSE: condizione che persiste almeno 24 ore dopo inizio dell'anestesia, sia senza interruzione nonostante un trattamento appropriato sia ricorrente dopo sospensione dell'anestesia e necessità di reintroduzione

CAVEAT: continuare a somministrare ASM a posologie corrette (dosaggio plasmatico dei farmaci anticrisi quotidiano)

Attenzione alle interazioni con altri farmaci (antibiotici ecc.)

Alto rischio di “falsa refrattarietà”

SE SUPER-REFRATTARIO (> 24 ore)

- Gestione condivisa tra neurofisiologo e rianimatore
- Identificare e trattare eventuali cause rare (metaboliche, genetiche, mitocondriali, autoimmuni, ecc)

Alternative farmacologiche

- Topiramato: 500-1000 mg/die
- Pregabalin: 350 mg/die
- Perampanel

Terapie immunologiche

- Metilprednisolone e.v.
- IV IgG
- Plasmaferesi

Neurochirurgia o neurostimolazione

- Stimolazione vagale
- Stimolazione cerebrale profonda
- Stimolazione magnetica transcranica

Altre strategie terapeutiche

- Solfato di magnesio
- Lidocaina e.v.
- Gas anestetici (isoflurano, desflurano, sevoflurano)
- Ipotermia
- Dieta chetogenica

- ✓ Non ci sono dati definitivi su quale sia la scelta migliore
- ✓ Tiopentale gravato da maggiori effetti collaterali
- ✓ La durata del coma farmacologico deve essere di almeno 24-48 ore
- ✓ Il target è la scomparsa delle anomalie critiche (necessario monitoraggio C-EEG)
- ✓ Non dimostrata la necessità di induzione di quadri di suppression-burst

Scale prognostiche

STESS: Status Epilepticus Severity Score

4 elementi valutati al momento del ricovero: età, tipo di crisi, stato di coscienza pre-trattamento ed antecedenti per epilessia.

Il suo obiettivo è identificare i pazienti a prognosi infausta

	Caratteristiche	STESS
Coscienza	Vigile o sonnolento/confuso	0
	Stato stuporoso o comatoso	1
Manifestazione peggiore della crisi epilettica	Focale semplice, focale complessa, assenza, mioclonie*	0
	Generalizzata – convulsiva	1
	Stato epilettico non convulsivo con coma	2
Età	< 65 anni	0
	≥ 65 anni	2
Storia di pregresse crisi epilettiche	Si	0
	No o non nota	1
Totale		0 - 6

Punteggio da 0 a 2: outcome favorevole Punteggio da 3 a 6: outcome sfavorevole

NORSE: New-onset Refractory Status Epilepticus

Nella maggior parte dei casi non viene identificata alcuna causa

Verosimile meccanismo: eccesso di molecole proinfiammatorie innescate da infezione minore in un individuo suscettibile

Necessità di ricovero in ambiente Neurointensivistico

Alto tasso di complicanze, sequele neurologiche, mortalità

Table 1 Components of the C-NORSE score⁵

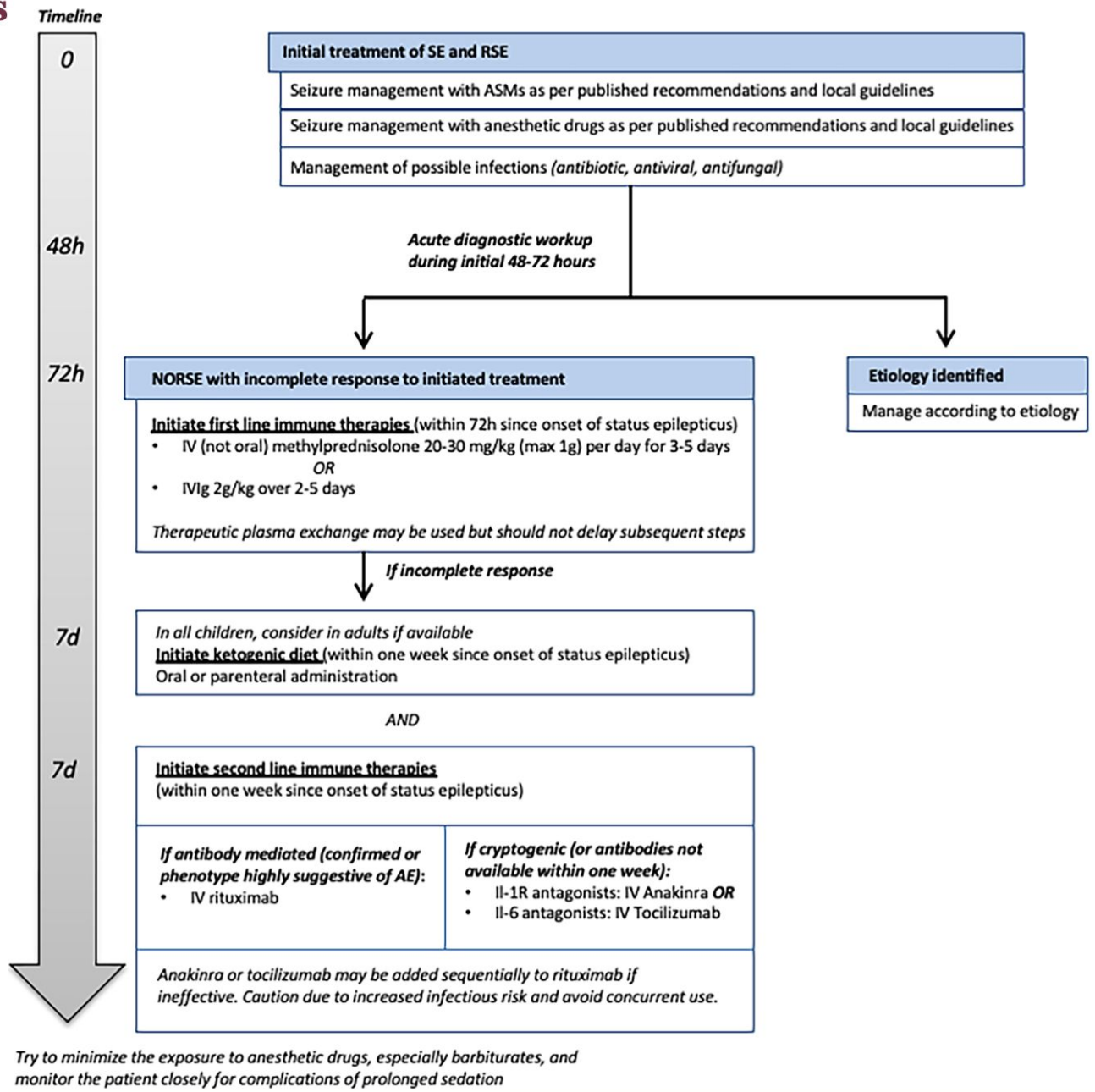
Clinical feature	Value
1. New-onset refractory SE highly resistant to conventional ASD treatment	1
2. Previously healthy individual before the onset of SE	1
3. Presence of prodromal high fever of unknown origin before the onset of SE	1
4. Absence of prodromal psychobehavioral or memory alterations before the onset of SE	1
5. Absence of sustained orofacial-limb dyskinesias despite profoundly decreased level of consciousness	1
6. Symmetric DWI or T2/FLAIR hyperintensities	1
Total	6

International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Summary and clinical tools

Ketogenic diet for super-refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: Single tertiary center experience and literature data

Rima Nabbout^{1,2*†}, Sara Matricardi^{1,3†}, Paola De Liso⁴, Olivier Dulac¹ and Mehdi Oualha⁵

Frontiers in Neurology 2023





Ruolo dell'elettroencefalogramma (EEG)

In caso di SE generalizzato convulsivo con manifestazioni tipiche, il trattamento non deve essere ritardato e l'EEG può essere posticipato



L'EEG è fortemente raccomandato in caso di mancata ripresa della coscienza, o di persistenza di fenomeni motori a minima in paziente in coma, al fine di escludere l'evoluzione dello SE convulsivo a SE non convulsivo (NCSE)



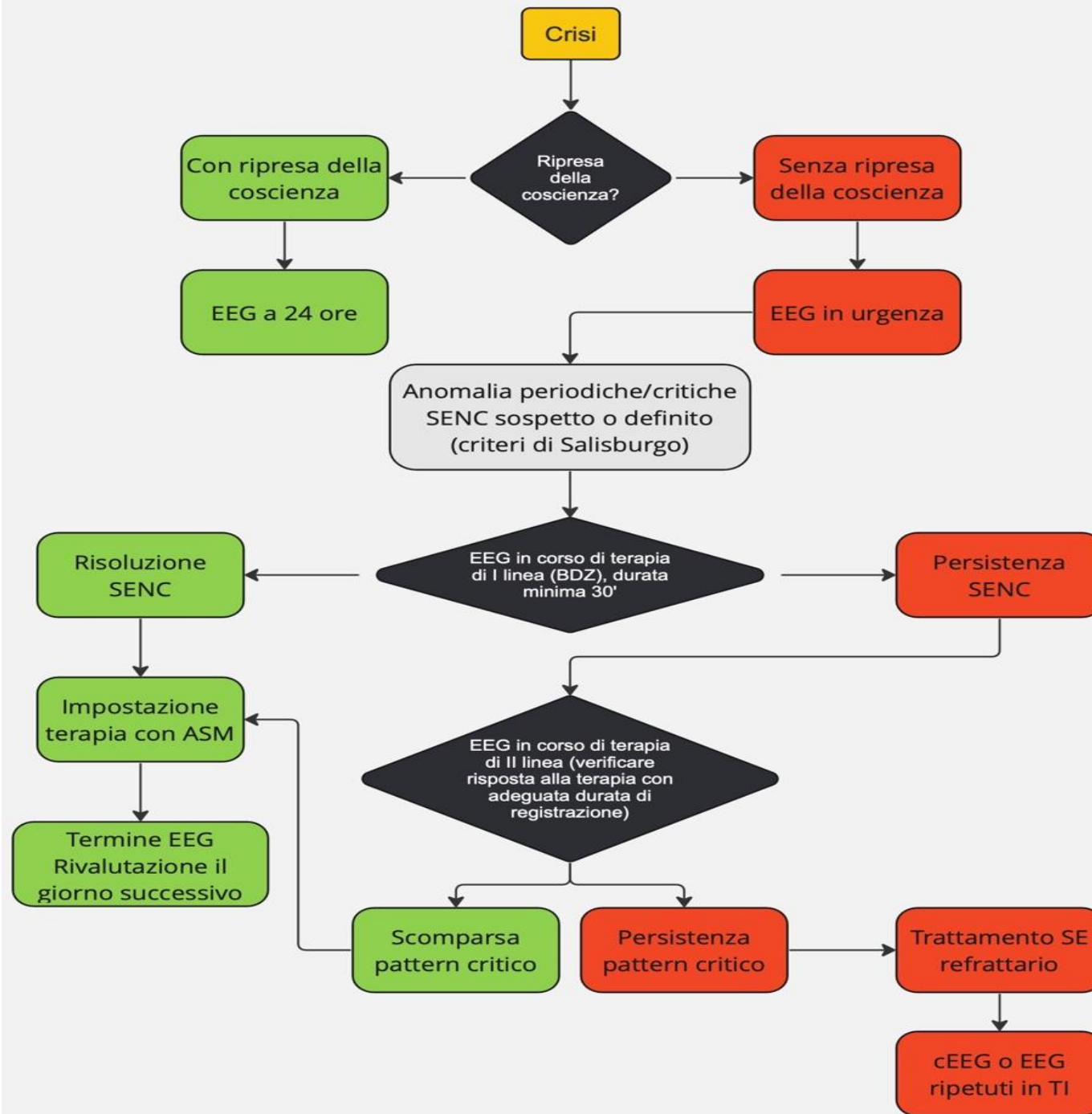
Nel paziente che rimane non responsivo dopo il trattamento con farmaci anestetici, al fine di differenziare gli effetti della sedazione farmaco-indotta da una condizione di persistenza di crisi subcliniche



Un monitoraggio EEG continuo (C-EEG) è utile per valutare la risposta al trattamento, calibrandolo nel modo più adeguato possibile, e al momento della riduzione dell'anestetico per verificare il successo della terapia

L'incidenza dello SE è aumentata negli anni anche grazie alla possibilità di eseguire EEG in urgenza

Ruolo EEG



Conclusioni

Strategia 1:

Identificare e trattare la causa dello SE

Strategia 2:

Trattamento precoce per prevenire conseguenze a lungo termine e danni cerebrali

Strategia 3:

Approccio terapeutico graduale adattato ai cambiamenti fisiopatologici dello SE

La gestione delle emergenze epilettologiche richiede:
le 4 C

Conoscenze specifiche in campo diagnostico e terapeutico

Competenze EEGrafiche

Collaborazione con altri specialisti

Coraggio nell'aggressività terapeutica e nella desistenza...