

[COME SI FA]

Protocollo “Casale”*

Lo stato epilettico è un'emergenza medica: come trattare le crisi convulsive prolungate e lo stato di male convulsivo in età pediatrica?

Un percorso condiviso: Macroarea Liguria-Piemonte-Valle d'Aosta

Introduzione

LO STATO EPILETTICO (SE) È UNA EMERGENZA medica che comporta rischio di morte, lesioni neurologiche permanenti o epilessia.^{1,2} La mortalità nella popolazione pediatrica è del 3-5%³ e sale al 8-32% in bambini ricoverati in terapia intensiva per SE refrattario.^{3,4} Non esiste una definizione universalmente accettata di stato di male epilettico, in particolare per quanto riguarda

la durata delle manifestazioni cliniche (da 5 a 30 minuti). Secondo la definizione standard è un episodio convulsivo (o episodi ripetuti senza recupero completo della coscienza) della durata di 30 minuti. La base concettuale di →

* Il nome “Casale” deriva da “Casale Monferrato” (AL) cittadina in cui si sono riuniti gli estensori del Protocollo.

Principali farmaci utilizzati nel trattamento dello stato epilettico (in ocrà quelli di interesse neurointensivistico).			
Farmaco	Meccanismo d'azione	Posologia	Effetti collaterali significativi
MIDAZOLAM	rec GABA _A	oromucosale 0,5 mg/kg (max 10 mg) ev 0,2 mg/kg (max 5 mg) endonasale 0,2 mg/kg (max 5 mg)	depressione respiratoria
DIAZEPAM	rec GABA _A	rettale 5 mg (<3 anni); 10 mg (>3 anni) ev 0,5–1 mg/Kg	depressione respiratoria, sonnolenza
FENITOINA	canali sodio	15 mg/kg ev se non risposta dopo 20 minuti 10 mg/kg	aritmie, ipotensione
AC. VALPROICO	aumento turn-over GABA canali sodio e calcio	20 mg/kg ev	epatotossicità
LEVETIRACETAM	rec GABA _A canali calcio	30 mg/kg (5 mg/kg/min) ev	–
FENOBARBITALE	rec GABA _A rec glutammato (AMPA) canali calcio	20 mg/kg ev	depressione respiratoria, ipotensione
MIDAZOLAM	rec GABA _A	infusione continua ev 0,2–2 mg/kg/ora	depressione respiratoria, ipotensione
TIOPENTALE	rec GABA _A	bolo 3–5 mg/kg ev infusione da 1 mg/kg/h a salire	depressione respiratoria ipotensione bassa gittata edema polmonare epatotossicità ileo immunodepressione
KETAMINA	rec glutammato (NMDA)	bolo 1-2 mg/kg ev infusione 0,25-5 mg/kg/ora	laringospasmo aumento secrezioni
LIDOCAINA	canali sodio	bolo 2 mg/kg ev (max 100 mg) in 10 min infusione continua a 6 mg/kg/ora per 6 ore, 4 mg/kg/ora per 12 ore, 2 mg/kg/ora per 12 ore	bradiritmie

→ questa definizione temporale è che lo SE deve persistere per un tempo sufficiente per indurre danno neuronale, indipendentemente dall'etiologia delle convulsioni.⁵ D'altro canto, il trattamento farmacologico (Figura 1) non può certo attendere l'insorgenza di un SE, ma deve essere iniziato precocemente, in quanto la durata delle convulsioni è un fattore prognostico cruciale per l'efficacia della terapia e la riduzione delle complicanze.^{6,7} Per tale motivo, nelle raccomandazioni internazionali si sottolinea l'importanza di una definizione operativa dell'episodio convulsivo, finalizzata ad un trattamento tempestivo;^{5,8,9} viene pertanto introdotto il concetto di "crisi prolungata acuta", intesa come una crisi epilettica di qualsiasi tipo con durata >5 minuti.

Mentre alcune strategie terapeutiche sono supportate da un'evidenza sufficiente, ad esempio l'utilizzo delle benzodiazepine come farmaci di prima linea, altre sono basate su dati limitati o efficacia dubbia, specie in ambito pediatrico. La causa di questa variabilità è costituita dalla scarsità di studi mirati a confrontare, su una popolazione adeguata, l'efficacia dei singoli farmaci di secondo o terzo livello. A fini puramente pratici in questo contributo si è operata una divisione del trattamento consigliato in tre successive fasi temporali e di risposta alla terapia.



I Livello. Trattamento pre-ospedaliero

MISURE GENERALI

Ogni sforzo messo in atto deve mirare ad evitare l'instaurarsi di lesioni a danno del SNC e di complicazioni di tipo sistemico. Gli obiettivi da perseguire sono:

- il mantenimento o la stabilizzazione delle funzioni vitali,
- l'interruzione dell'attività convulsiva tramite l'uso di farmaci antiepilettici,
- la diagnosi e l'iniziale trattamento delle cause potenzialmente "life-threatening" (ipoglicemia, meningite, ipertensione endocranica, alterazioni idroelettrolitiche),
- l'organizzazione di un appropriato invio (se necessario) ad un centro di cure intensive (pediatriche) per la prosecuzione delle cure ed il monitoraggio del paziente.

Si raccomanda la valutazione e la stabilizzazione delle funzioni vitali secondo i principi di Basic Life Support (raccomandazioni ILCOR, <https://eccguidelines.heart.org/wp.../2015/.../-AHA-Guidelines-Highlights-Italian>). In particolare:

- mantenere la pervietà delle vie aeree;
- non bloccare il paziente e prevenire i traumi;

ABC
Ossigenazione,
protezione vie aeree,
eventuale intubazione
e sostegno emodinamico,
temperatura

Indagini:
- emogasanalisi
- emocromo
- coagulazione
- elettroliti, Ca, Mg
- AST, ALT, GGT, CPK, LDH
- bilirubina, creatinina
livelli AEDs se in terapia
se indicato: es. tossicologici
emocultura liquor

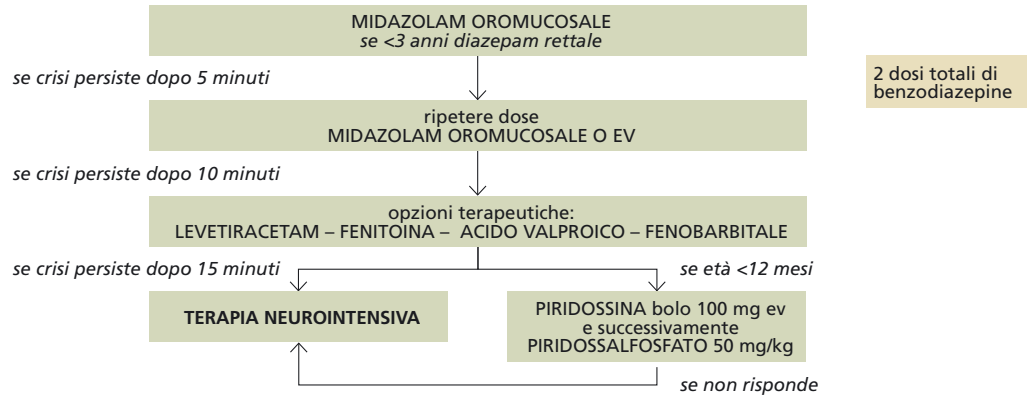


Figura 1. Trattamento delle crisi convulsive prolungate in età pediatrica.

- evitare di forzare oggetti nel cavo orale (cannule oro-faringee o altro);
- controllare periodicamente le funzioni vitali (attenzione alla depressione cardiorespiratoria indotta dalla terapia farmacologica).

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il farmaco ideale nelle fasi precoci della crisi dovrebbe: 1) essere facile da somministrare, 2) avere un'azione antiepilettica rapida e sostenuta e 3) assicurare un profilo di sicurezza accettabile, soprattutto in termini di depressione respiratoria e stabilità emodinamica. In generale, l'utilizzo precoce e in dose sufficiente di benzodiazepine è il trattamento preferenziale.¹⁰ Tale terapia può essere ripetuta una seconda volta dopo 5-10 min se la crisi persiste.¹¹ Midazolam o diazepam rappresentano i farmaci di prima scelta.¹² In generale, il midazolam ha proprietà farmacocinetiche e farmacologiche che ne attestano l'azione rapida, l'emivita breve e ne supportano l'utilizzo in teoria per tutte le vie di somministrazione.^{13,14} Sono disponibili studi con midazolam oromucosale/intranasale vs. diazepam per via rettale da parte dei genitori o personale paramedico sul territorio o a domicilio con risultati favorevoli al midazolam in termini di sicurezza, efficacia e facilità di somministrazione.^{15,16} Il diazepam ha una azione rapida, ma un assorbimento rettale variabile, tende a redistribuirsi precocemente nel tessuto adiposo e

dosi ripetute per via rettale possono provocare depressione respiratoria.¹⁷

Inoltre, è stato evidenziato anche un maggior rischio di ricorrenza delle convulsioni in bambini trattati con diazepam rispetto a midazolam.¹⁸⁻²⁰

Il midazolam oromucosale dovrebbe essere preferito al di sopra dei 3 anni di vita (eccetto nelle convulsioni febbrili, in quanto non ha autorizzazione formale). In Italia non è disponibile la formulazione di midazolam nasale.

In caso di persistere della sintomatologia la seconda eventuale dose di benzodiazepine dovrebbe essere ripetuta a distanza di circa 5 minuti.

Principali opzioni terapeutiche:

- midazolam oromucosale: 2,5 mg (6-12 mesi), 5 mg (1-4 anni), 7,5 mg (5-9 anni), 10 mg (10-18 anni) e.v: bolo 0.2 mg/kg (max 10 mg)
- diazepam rettale 5 mg sino ai 3 anni; 10 mg dopo i 3 anni.



Livello II. Trattamento ospedaliero

MISURE GENERALI

- Assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare ossigeno
- monitoraggio ECG, Sat. O₂, pressione arteriosa →

In generale, l'utilizzo precoce e in dose sufficiente di benzodiazepine è il trattamento preferenziale e se la crisi persiste si può ripetere una seconda volta entro 10 minuti.

- ■ dextrostick
- assicurare un accesso venoso
- valutare temperatura
- eseguire emogasanalisi, emocromo, VES o PCR, coagulazione, LDH, ALT, GGT, bilirubina, creatinina, elettroliti (compresi calcio e magnesio), glicemia, eventuale dosaggio dei farmaci antiepilettici, eventuali analisi tossicologiche; conservare campione di sangue
- monitorare e trattare l'acidosi od eventuali squilibri metabolici/ipertermia
- avviare eventuali altre indagini eziologiche, secondo anamnesi
- eventuale secondo accesso venoso/supporto emodinamico.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Oltre che per il trattamento extraospedaliero, i risultati positivi del midazolam sono stati confermati anche per il trattamento in Pronto soccorso.^{19,20} La via endovenosa può essere utilizzabile se presente un accesso. Non vanno somministrate più di due dosi di benzodiazepine (inclusa quella eventuale extraospedaliera) in quanto l'efficacia di una terza dose sarebbe limitata, mentre aumenterebbe il rischio di depressione respiratoria.²¹ Se la crisi persiste viene consigliata la somministrazione di un secondo antiepilettico, possibilmente entro 10-15 minuti dall'esordio. Fenitoina e fenobarbital hanno specifica indicazione formale e sono tradizionalmente presenti in tutti i protocolli,^{11,12,22} ma ulteriori opzioni terapeutiche si sono affermate negli ultimi anni, quali levetiracetam e acido valproico.

La scelta dovrebbe ricadere su uno dei seguenti farmaci:

- fenitoina: dose iniziale 15 mg/kg e.v.; dose di mantenimento: 5 mg/Kg/8h.

Va somministrata ad una velocità non superiore a 50 mg/min, non diluita in glucosata (precipita), usando accesso venoso indipendente (rischio di flebite). Monitorare frequenza cardiaca e pressione arteriosa.

Controindicazioni: QT lungo, blocco atrio-ventricolare, ipotensione.

Effetti collaterali: ipotensione, aritmie cardiache, "purple glove syndrome", reazioni cutanee di gravità variabile fino alla S. di Stevens-Johnson.

- Fenobarbital: 20 mg/kg e.v in bolo. Dimezzare dose in caso di insufficienza epatica o porfiria.
- Levetiracetam: 30 mg/Kg in infusione e.v. lenta (5 mg/kg/min).

Dimezzare la dose se è compromessa la funzione renale.

- Valproato di sodio: 20-30 mg/kg in infusione e.v. lenta (5 mg/Kg/min).

Controindicazioni: patologie epatiche o metaboliche, coagulopatia, età <2 anni.

NB: Se la crisi persiste, in pazienti di età <12 mesi somministrare piridossina (in bolo: 100 mg) e, se inefficace, entro 10-15 minuti, piridossalfosfato (30 mg/kg). In caso di ulteriore persistenza evitare ulteriori trattamenti, poiché questi risultano inefficaci in oltre l'85% dei casi²³ e rischiano di ritardare la corretta gestione in terapia intensiva (vedi livello III).



Livello III. Gestione in terapia intensiva

Il trattamento in terapia intensiva dello SE è indicato in caso di mancata risposta a farmaci di primo e secondo livello (SE refrattario) ed in caso di complicanze sistemiche, quali instabilità emodinamica e depressione respiratoria. Esso comprende:

- supporto ventilatorio e cardiovascolare
- reperimento di accessi vascolari arteriosi e venosi centrali
- monitoraggio emodinamico avanzato
- monitoraggio continuo EEG
- trattamento farmacologico delle convulsioni
- trattamento delle complicanze sistemiche.

TERAPIA FARMACOLOGICA

- Midazolam infusione continua ev 0.2-2 mg/kg/h oppure
- tiopentale: partire da 1 mg/kg/h ev e incrementare (3-5 mg/kg/h) fino al coma farmacologico per 24/48 ore.

Utile associare moderata ipotermia (core 33,5° C) per 48-72 ore.

Altre opzioni:

- ketamina: 1-2 mg/kg bolo ev, eventualmente da incrementare fino a max 5 mg/Kg/ora; mantenimento: 0,25-2 mg/kg/ora (valutare l'effetto emodinamico)
- lidocaina (indicata nel neonato): 2 mg/kg in bolo ev (max 100 mg) in 10 min, poi infusione continua a 6 mg/kg/ora per 6 ore, 4 mg/kg/ora per 12 ore, 2 mg/kg/h per 12 ore ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Simon RP. Physiologic consequences of status epilepticus. *Epilepsia* 1985;26(Suppl. 1):58-66.
2. Lothman EW. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 1990;40(Suppl. 2):13-23.
3. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006;368:222-9.
4. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001;42:1461-7.
5. Shinnar S, Hesdorffer DC. Pediatric status epilepticus: should the diagnostic evaluation change? *Neurology* 2010;74:624-5.
6. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999;40:164-9.
7. Meierkord H, Boon P, Engels B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006;13:445-50.
8. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-22.
9. Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013;54 (Suppl 7):23-34.
10. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD001905.2010.
11. Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M; TaskForce on Status Epilepticus of the ILAE Commission for European Affairs. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008;49:1277-85.
12. Babi FE, Sheriff N, Borland M, et al. Emergency management of paediatric status epilepticus in Australia and New Zealand: practice patterns in the context of clinical practice guidelines. *J Paed Child Health* 2009;45:541-6.
13. Rey E, Delaunay L, Pons G, et al. Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:355-7.
14. Muchohi SN, Kokwaro GO, Ogutu BR, Edwards G, Ward SA, Newton CR. Pharmacokinetics and clinical efficacy of midazolam in children with severe malaria and convulsions. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:529-38.
15. Holsti M, Sill BL, Firth SD, Filloux FM, Joyce SM, Furnival RA. Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:148-53.
16. Holsti M, Dudley N, Schunk J, et al. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Arch Ped Adolesc Med* 2010;164:747-53.
17. Crawley J, Smith S, Kirkham F, Muthinji P, Waruiru C, Marsh K. Seizures and status epilepticus in childhood cerebral malaria. *QJM* 1996;89:591-7.
18. Ogutu BR, Newton CR, Crawley J, Muchohi SN, Otieno GO, Edwards G, Marsh K, Kokwaro GO. Pharmacokinetics and anticonvulsant effects of diazepam in children with severe falciparum malaria and convulsions. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:49-57.
19. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:205-10.
20. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008;121:e58-64.
21. Lewena S, Young S. When benzodiazepines fail: how effective is second line therapy for status epilepticus in children? *Emerg Med Australas* 2006;18:45-50.
22. Tully I, Draper ES, Lamming CR et al. Admissions to paediatric intensive care units (PICU) with refractory convulsive status epilepticus (RCSE): a two-year multi-centre study. *Seizure* 2015;29:153-61.
23. Eriksson K, Metsäranta P, Huhtala H, Auvinen A, Kuusela AL, Koivikko M. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology* 2005;65:1316-8.

Con il contributo di:

M.G. Baglietto UOC Neuropsichiatria, Istituto G. Gaslini, Genova. I. Bagnasco, NPI Ospedale Martini, Torino. A. Bertola, Neonatologia, Ospedale degli Infermi, Biella. C. Bondone, Pediatria d'Urgenza, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino. S. Buratti, UOSD Rianimazione Neonatale e Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova. A. Brach del Prever, S.C. Pediatria e Neonatologia, Presidi Ospedalieri di Ciriè e di Ivrea. S. Caglieris, 118 Soccorso, Azienda Ospedaliera Universitaria 'S. Martino', Genova. G. Capizzi, SCU Neuropsichiatria, Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino.

M. Cremonese, NPI, Presidio Ospedaliero Infantile 'C. Arrigo', Alessandria. M. Ferraris, SOC Nido-Pediatria, Casale Monferrato, ASL AL. M.R. Gallina, Neonatologia, AOU, Ospedale Maggiore della Carità, Novara. G. Ivani, SC Anestesia e Rianimazione, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino. M.M. Mancardi, UOC Neuropsichiatria Istituto G. Gaslini, Genova. A. Palmieri, UO Pronto Soccorso Medicina d'Urgenza, Istituto G. Gaslini, Genova. C. Peruzzi, SC NPI, AOU, Ospedale Maggiore della Carità, Novara. A.M. Pietragalla, SOC NPI ASL CNI (Saluzzo-Savigliano-Fossano), c/o Ospedale Savigliano. L. Siri, U.O. Pediatria, Ospedale San Paolo, Savona. P. Striano,

Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Istituto G. Gaslini, Genova. P.A. Tovo, SCU Pediatrica, Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino. A. Urbino, SC Pediatria d'Urgenza, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino. R. Vacca, 118 Soccorso, Città della Salute e della Scienza, Torino. M.S. Vari, Neurologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova. R. Vittorini, SCU Neuropsichiatria, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino. G. Voltolin, Neuropsichiatria Infantile, Ospedale di Aosta, Aosta.

Contatti:

Pier Angelo Tovo, email: pierangelo.tovo@unito.it