

Lo stato di male epilettico in pronto soccorso

Giovanna La Fauci¹, Melodie O. Aricò²,
Amedeo Bonelli³, Elena Cattazzo¹,
Giuseppe Pagano⁴

¹UOC Accettazione e Pronto Soccorso Pediatrico, AUOI Verona

²UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

⁴UOC Pediatria a Indirizzo Critico e Patologia Neonatale, AUOI Verona

Lo stato di male epilettico è un evento relativamente frequente che richiede un rapido inquadramento della situazione, e un trattamento precoce e adeguato con livelli successivi di intervento. È importante che il pediatra, così come il medico del pronto soccorso o il rianimatore, abbiano ben presenti le prime fasi di gestione delle crisi, a livello sia territoriale sia ospedaliero. L'esito finale dell'evento dipenderà soprattutto dalla tempestività e appropriatezza delle decisioni prese, senza dimenticare che alcune forme di stato di male possono trarre origine da eventi acuti che, se presenti, devono essere anch'essi identificati e trattati adeguatamente.

Convulsive status epilepticus is a relatively frequent event that requires a quick picture of the situation and an early and appropriate treatment with subsequent levels of intervention. It is important that the pediatrician, as well as the emergency room physician or the resuscitator are well aware of the early stages of crisis management, both at the local and hospital level. The final outcome of the event will depend above all on the timeliness and appropriateness of the decisions taken, without forgetting that, sometimes, status epilepticus can originate from acute events that, if present, must also be identified and treated appropriately.

Lo stato di male epilettico (SE) è una condizione clinica nella quale una crisi epilettica si prolunga per più di 5 minuti o nella quale due o più crisi si susseguono senza un completo recupero della coscienza (crisi subentranti). Tuttavia, nella valutazione di uno SE, è spesso più importante identificare due punti temporali – t₁ e t₂ – che indicano rispettivamente il tempo oltre il quale è probabile che le crisi siano prolungate (t₁) e il tempo oltre il quale le crisi possono determinare conseguenze a lungo termine (t₂).

Per le crisi tonico-cloniche, il valore di t₁ è 5 minuti ed è 30 minuti per t₂, ma per lo stato epilettico focale o lo stato di assenza questi limiti possono essere variabili e solo parzialmente definibili [1].

Questo articolo si focalizza sullo SE nei bambini sopra il mese di vita.

Epidemiologia

L'incidenza dello SE nei bambini tra 1 mese di vita e 15 anni è di 17-23 episodi/anno per 100.000 soggetti, nettamente superiore a quella dell'adulto (4-6/100.000). Lo SE risulta più fre-

quente nel primo anno di vita (51/100.000) rispetto alle età successive (29/100.000, 9/100.000 e 2/100.000, rispettivamente nelle fasce d'età 1-4, 5-9 e 10-15 anni). Questa differenza epidemiologica può essere ricondotta a una maggiore suscettibilità del sistema nervoso nelle prime età dello sviluppo a reagire con crisi epilettiche a insulti acuti (diselettrolitemia, febbre, infezioni) [2]. Circa il 15% dei pazienti pediatrici con epilessia presenta almeno un episodio di SE [3]. Nel 10-20% dei casi lo SE costituisce la modalità di esordio, nella maggior parte dei casi in corso di febbre; dopo un primo episodio, circa il 16% dei soggetti avrà una nuova manifestazione nei 12 mesi successivi e il 40% svilupperà in futuro un'epilessia. Questo rischio è tre volte maggiore nei bambini con patologie neurologiche sottostanti [1,4].

La mortalità, entro un mese dallo SE, varia dal 3 all'8% ed è correlata all'eziologia più che alla durata dell'evento (a maggiore rischio sono: le infezioni del SNC, i disordini del metabolismo, l'ipossia e una durata dell'episodio >24 ore) [5]. Non rara (6-30%) è la possibilità di una compromissione neurocognitiva nel lungo termine [6].

Classificazione

L'International League Against Epilepsy (ILAE) ha proposto nel 2015 nuovi criteri classificativi per fornire una cornice di approccio clinico e terapeutico che tenga conto degli aspetti anamnestici e clinici per ogni paziente [7]. L'inquadramento poggia le sue basi su quattro variabili: semeiologia, eziologia, quadri EEG ed età.

Semeiologia. I due principali aspetti clinici sono la presenza o meno di una sintomatologia motoria prevalente e il grado di compromissione dello stato di coscienza. Sulla base della presenza di sintomi motori (di vario tipo) si distingue lo SE convulsivo (Convulsive Status Epilepticus, CSE) dallo SE non convulsivo (Non Convulsive Status Epilepticus, NCSE). Quest'ultimo si manifesta con stato confusionale, iperreattività con disturbi comportamentali, alterazione fluttuante della coscienza, a volte con incapacità di stare seduti o camminare, allucinazioni, aggressività, catatonìa e/o sintomi psicotici; dovrebbe essere sospettato in tutte queste situazioni, soprattutto in pazienti non responsivi alla terapia o con sottostante encefalopatia.

Eziologia. Dal punto di vista eziologico si riconoscono due categorie principali: lo SE sintomatico (o noto) e quello criptogenetico [Tabella 1]. Le forme sintomatiche sono correlate a una causa organica (infezioni, emorragie, diselettrolitemie, traumi, lesioni espansive, ecc.) o a una sindrome epilettica identificata. Per forme criptogenetiche si intendono tutte quelle forme che non possono essere ricondotte alle categorie precedenti e quindi sono a causa non nota o non sono identificate come sindromi epilettiche.

L'anossia, le infezioni del sistema nervoso centrale, il trauma cranico severi sono gravati da una mortalità particolarmente elevata, mentre le convulsioni febbrili prolungate e gli SE in soggetti con epilessia idiopatica si associano a mortalità e morbilità nettamente inferiori [8].

Quadro EEG. L'EEG è fondamentale nella definizione diagnostica, soprattutto nelle forme nelle quali le manifestazioni cliniche sono scarse o assenti, come il NCSE. È importante ricordare che i pattern EEG non sono causa-specifici, possono presentare artefatti da movimento (tipicamente in corso di CSE) e si modificano nel corso dello stesso episodio.

Età. Le diverse forme di SE possono essere suddivise in base all'età nelle quali più frequentemente si manifestano: neonato, 1-24 mesi, 2-12 anni, 13-59 anni, > 60 anni [Tabella 2].

Tabella 1. Eziologia dello stato di male (modificata da rif. 7 e 10)

Eziologia		
Sintomatico (noto)	Acuto	<ul style="list-style-type: none"> - Metaboliche (diselettrolitemia, ipoglicemia, insufficienza renale). - Infettive (sepsi, ascessi). - Stroke ischemico, emorragico, emorragie subaracnoidee per trombosi dei seni cavernosi. - Trauma cranico. - Farmaci e tossici (tossicità da farmaci, astinenza da oppioidi, benzodiazepine, barbiturici, alcol o mancata compliance alla terapia antiepilettica). - Ipossia da arresto cardiaco. - Encefalopatia ipertensiva (PRES). - Encefaliti autoimmuni.
	Pregresso	<ul style="list-style-type: none"> - Pregresso stroke, encefalite o ascesso. - Displasia corticale focale.
	Progressivo	<ul style="list-style-type: none"> - Tumori cerebrali. - Encefalopatia progressiva.
	Stato epilettico in sindromi elettrocliniche definite	
Criptogenetico		

Fisiopatologia

In età evolutiva la predisposizione alle crisi epilettiche è maggiore, almeno per tre ordini di motivi:

- la maturazione delle sinapsi eccitatorie è più precoce rispetto a quelle inibitorie;
 - vi è una maggiore concentrazione di recettori per i neurotrasmettitori eccitatori;
 - la risposta delle sinapsi inibitorie è meno rapida ed efficace.
- Nel momento in cui si innesca una crisi epilettica il metabolismo neuronale aumenta significativamente (oltre il 200%) con conseguente necessità di incremento dei substrati energetici. Già nei primi minuti di crisi si attivano meccanismi compensatori volti a sopperire a questa aumentata richiesta energetica e a evitare danni ipossico-ischemici.

Le principali modificazioni fisiologiche sono:

- **cerebrali:** incremento del flusso ematico con aumento dei livelli di glucosio e lattati;
- **sistemiche e metaboliche:** iperglicemia per sostenere il metabolismo e acidosi lattica secondaria al suo incremento;
- **cardiovascolari:** aumento della gittata cardiaca (frequenza cardiaca e gittata sistolica), della pressione arteriosa e della pressione venosa centrale;
- **attivazione autonoma con cascata catecolaminergica:** sciolorrea, aumento della temperatura, vomito e incontinenza.

Fino a quando questi meccanismi sono in grado di sostenere l'aumentata richiesta metabolica (circa 20-30 minuti) siamo in una fase di compenso. Con il prolungarsi dell'attività elettrica cerebrale parossistica si assiste alla perdita dell'autoregolazione vascolare con incapacità a coprire i consumi che rimangono elevati. La riduzione dell'apporto di ossigeno e di glucosio

cerebrale e la deplezione del contenuto energetico neuronale che ne derivano concorrono nel determinare il danno ischemico finale [9]. È in questa fase di scompenso che, con maggior probabilità, si verifica il danno neuronale. Esso dipende da molteplici eventi, quali:

- **a livello cerebrale:** perdita del meccanismo di autoregolazione cerebrale (il flusso ematico cerebrale è completamente dipendente dalla pressione arteriosa sistemica), ipossia, ipoglicemia, riduzione dei lattati, aumento della pressione intracranica fino a edema cerebrale;
- **a livello sistemico e metabolico:** ipoglicemia, iponatremia ipo/iperkaliemia, leucocitosi, acidosi metabolica e respiratoria, disfunzione epato-renale, insufficienza multiorgano, coagulazione intravascolare disseminata e rhabdomiolisi;
- **a livello autonomo e cardiovascolare:** ipossia sistemica, ipotensione, riduzione della gittata cardiaca, compromissione delle funzioni cardio-respiratorie, aumento della temperatura corporea.

Rapido riconoscimento del CSE

Nel descrivere l'inquadramento diagnostico-terapeutico dello SE in pronto soccorso, da questo punto in poi, ci si riferisce prevalentemente al CSE.

I pazienti con sospetto CSE richiedono valutazione e trattamento immediati in ambiente adeguato (pronto soccorso pediatrico e/o terapia intensiva pediatrica). Nonostante gli esiti siano principalmente influenzati dalla causa sottostante, anche la durata della crisi è un elemento cruciale. Da ciò ne deriva l'importanza di adottare un approccio che sia basato sui tempi di intervento. Il CSE deve essere considerato

Tabella 2. Possibili cause di stato di male epilettico in base all'età

Stato epilettico in età neonatale e infantile	<ul style="list-style-type: none"> - Stato tonico (sindrome di West o sindrome di Ohtahara). - Stato mioclonico (sindrome di Dravet). - Stato focale. - Stato epilettico febbrile (convulsioni febbrili).
Stato epilettico in età scolare e adolescenziale	<ul style="list-style-type: none"> - Epilessia benigna infantile occipitale precoce (tipo Panayiotopoulos). - Crisi toniche nella sindrome di Lennox-Gastaut. - Crisi miocloniche in epilessie miocloniche progressive. - Crisi afasica nella sindrome di Landau-Kleffner. - Sindrome epilettica da infezione febbrile (FIRES).
Stato epilettico in età adolescenziale	<ul style="list-style-type: none"> - Crisi mioclonica nell'epilessia mioclonica giovanile. - Crisi di assenza nell'epilessia giovanile con assenze. - Crisi mioclonica nella sindrome di Down.

come una condizione dinamica nella quale l'attività comiziale subentrante determina una rapida internalizzazione dei recettori GABAa con progressiva compromissione della risposta inibitoria mediata dagli stessi recettori e conseguente sviluppo di farmacoresistenza, incremento della refrattarietà alla terapia e sviluppo di danno neuronale irreversibile [10-11].

Nel mentre vengono avviate le manovre rianimatorie, è importante cercare di stabilire:

- se e quando siano stati somministrati benzodiazepine (BDZ) o altri farmaci antiepilettici (FAE) prima dell'accesso in pronto soccorso e a quale dosaggio;
- storia pregressa di epilessia;
- fattori precipitanti prima della crisi (febbre, esposizione a tossici, trauma, modificazioni di FAE preesistenti);
- farmaci in atto, includendo precedente o corrente uso di FAE;
- per i pazienti con precedente SE: storia, trattamento e risposta ai farmaci;
- altre patologie concomitanti, soprattutto quelle associate a ipoglicemia, iponatriemia o ipocalcemia;
- allergie a farmaci.

In corso di CSE, l'esame obiettivo iniziale può essere limitato. Oltre a valutare i segni vitali e applicare l'ABC (Airway, Breathing, Circulation), il medico dovrebbe identificare:

- segni di trauma cranico;
- segni di sepsi o meningite;
- caratteristiche delle crisi (focali o generalizzate).

Gli obiettivi del trattamento sono:

- garantire un approccio ABCDE (ABC + Disability, Exposure) [Tabella 3];
- interrompere la crisi e impedirne la ricorrenza per prevenire il danno cerebrale;
- individuare e trattare l'ipoglicemia;
- trattare lo stato epilettico refrattario;
- diagnosticare e iniziare la terapia per le cause a rischio di vita (esempio: ipoglicemia, meningite, lesioni cerebrali occupanti spazio).

I pazienti con convulsioni generalizzate devono avere un monitoraggio continuo dei parametri vitali (PV) con misurazioni regolari di pressione arteriosa (PA) e temperatura corporea. Se la crisi rendesse difficoltoso il regolare monitoraggio dei PV, è fondamentale la frequente valutazione clinica di respiro,

Tabella 3. Approccio "ABCDE"

AB	<ul style="list-style-type: none"> - Mantenere la pervietà delle vie aeree: posizionare il bambino su un fianco e aspirare le secrezioni più accessibili. La bocca non dovrebbe essere aperta. Dopo aver aspirato, rimettere il paziente supino e mantenere le vie aeree con <i>chin-lift</i> e <i>jaw thrust</i> e/o avvalersi di presidi sovraglottici nel caso dell'assenza di riflessi di protezione delle vie aeree (cannula nasofaringea/orofaringea). - O₂ al 100% mediante maschera con reservoir e monitoraggio saturimetrico. - In caso di apnea o ipossia avviare ventilazione con AMBU mantenendo la pervietà delle vie aeree fino a ripresa del respiro spontaneo e miglioramento dell'ossigenazione. Possono essere necessari due operatori per mantenere la pervietà delle vie aeree durante la ventilazione con AMBU. Se il paziente continua ad avere vie aeree a rischio con difficoltà a ventilarlo e/o il SE dura da più di 30 minuti, considerare l'intubazione tracheale mediante l'applicazione della sequenza rapida di intubazione che induce una immediata sedoanalgesia e un rapido rilassamento neuromuscolare.
C	<ul style="list-style-type: none"> - Posizionare un accesso venoso periferico per eseguire esami ematici, somministrare farmaci e fluidi. Le vie alternative di somministrazione dei farmaci (intranasale, buccale, rettale, intramuscolo, intraosseo) devono essere usate ogni qualvolta non sia disponibile un accesso venoso entro i primi 5 minuti. - Nelle prime fasi del SE la PA può essere elevata e non richiedere supporto del circolo. Frequenza cardiaca (FC) e PA sono generalmente aumentate durante la crisi per poi normalizzarsi dopo la sua cessazione. - La presenza di ipotensione nei bambini con SE deve far pensare a una condizione sistemica sottostante (emorragia cerebrale, sepsi). Questi pazienti devono ricevere, appena possibile, boli di cristalloidi isotonici (Ringer lattato o soluzione fisiologica 10 ml/kg), basando il successivo trattamento sul tipo di shock. - La presenza di bradicardia, ipotensione e scarsa perfusione sono segni di deficit di ossigenazione tissutale che indicano la necessità di intubazione. - L'ipotensione può essere una conseguenza dell'utilizzo di alcuni FAE e deve quindi essere prevenuta con la supplementazione preventiva di liquidi o l'utilizzo di farmaci vasoattivi/inotropi.
D	<ul style="list-style-type: none"> - Sulla scala AVPU (Alert, Verbal, Pain, Unresponsive) sono spesso P/U (responsivi solo al dolore o non responsivi). - Pupille: l'anisocoria può essere indicativa di ipertensione endocranica (IE); miosi o midriasi possono essere indicativi di intossicazione/sovradosaggio di farmaci. - Glicemia: l'ipoglicemia primitiva o secondaria alle crisi va trattata aggressivamente.
E	<ul style="list-style-type: none"> - Valutazione secondaria (inclusi esami ematici) e anamnesi secondo AMPLE (allergies, medications, past medical history, last eaten, events leading). - Glicemia ed emogasanalisi venosa. - Esami ematici: emocromo con formula, profilo biochimico, indici di flogosi ed emocoltura (se febbre). - Tossicologico su sangue e urine. - Dosaggio dei FAE. - Rachicentesi a paziente stabile, dopo aver interrotto il SE e se non ci sono segni di IE. - Temperatura corporea: la febbre all'esordio abbassa la soglia dell'attività convulsivante e richiede la somministrazione di paracetamolo e/o ibuprofene. Il monitoraggio della temperatura è essenziale per rilevare precocemente l'ipertermia legata all'eccessiva attività muscolare durante il SE. Se presente, bisogna effettuare il raffreddamento attivo e cercare i segni di rhabdomiolisi e di danno d'organo. In questa fase gli antipiretici possono essere scarsamente efficaci. - Neuroimaging: TC encefalo da eseguire quando il paziente è stabile, in caso di trauma, IE, segni neurologici focali, inspiegata perdita di coscienza o sospetto di erniazione cerebrale. La RMN encefalo solo in fase successiva, se c'è il dubbio di lesioni non rilevate dalla TC. La RMN diventa elettiva nei casi di SE risolto con sospetto di lesioni cerebrali (convulsioni prolungate, segni di lato, insorgenza dopo i 5 anni di età). - EEG: immediatamente solo nel caso si dubiti che si tratti realmente di un SE o si pensi a una NSE. Se la diagnosi clinica non pone dubbi, va avviato precocemente il trattamento e l'EEG verrà effettuato appena possibile o comunque dopo il termine della crisi, soprattutto se si tratta di un primo episodio critico o di un SE. Per i pazienti con storia nota di epilessia che ritornano allo stato basale, l'EEG in urgenza non è quasi mai necessario.

polso e colorito cutaneo per riconoscere tempestivamente apnea, cianosi o shock subentrante.

Trattamento del CSE

L'identificazione di terapie anticomiziali sempre più efficaci e la precocità dell'intervento farmacologico hanno consentito di ridurre progressivamente mortalità e morbilità nei bambini con CSE. Nonostante la causa prima dello stato di male rimanga il determinante principale dell'outcome, risulta altrettanto evidente che una crisi epilettica prolungata è essa stessa in grado di causare un danno cerebrale significativo e che il trattamento deve essere, pertanto, tempestivo. In ambito pediatrico, ci sono limitate evidenze su quale sia il gold standard per la gestione del CSE. Le evidenze disponibili in letteratura supportano l'uso delle BDZ come trattamento di prima linea, con impiego immediato senza aspettare EEG o altri accertamenti. È da attendersi che circa un terzo dei pazienti non risponda alle BDZ e, pertanto, se dopo 10 minuti dalla loro somministrazione la crisi non si è interrotta è necessario ricorrere al trattamento farmacologico di seconda linea [12].

Sia la fenitoina sia la fosfofenitoina (non disponibile in Italia) sono stati spesso raccomandati come trattamenti di seconda linea, ma solo sulla scorta di evidenze di bassa qualità, basate su studi osservazionali e opinioni di esperti. La fenitoina, nonostante il suo basso costo, non è scevra da effetti avversi, come ipotensione e aritmie (soprattutto se infusa rapidamente) oltre ad avere una significativa interazione con altri farmaci. Diversamente, il levetiracetam ha un profilo terapeutico più favorevole, può essere somministrato più rapidamente ed è gravato da minori interazioni farmacologiche [13].

Quando il CSE dura oltre 30 minuti, nonostante i farmaci di prima e seconda linea, si configura quello che viene definito un SE refrattario che richiede il ricovero del paziente in terapia intensiva per l'avvio di farmaci di terza linea (midazolam, propofol e tiopentale sodico in infusione continua) che possono incidere sulle funzioni vitali. Se non già richiesto, a questo punto è necessario il coinvolgimento del neuropsichiatra infantile con registrazione dell'EEG in continuo per la titolazione dei farmaci, fino all'interruzione della crisi e al *burst suppression*.

Rimane controverso se il trattamento del CSE e del NCSE debbano essere ugualmente aggressivi, poiché nel tentativo di interrompere le crisi si può indurre o prolungare uno stato di coma, con la successiva necessità di intubazione, sostegno del circolo e ventilazione meccanica.

Nella **Tabella 4** abbiamo sintetizzato un possibile percorso di trattamento del CSE in pronto soccorso e terapia intensiva.

Farmaci di prima linea

Le BDZ rappresentano in ambito sia preospedaliero sia ospedaliero il trattamento di prima scelta per la loro efficacia e rapidità d'azione [Tabella 5] [14]. Sono molecole che, legandosi a recettori del GABA, deprimono l'attività cerebrale a tutti i livelli. In circa il 70% dei casi risultano efficaci nell'interruzione della crisi e tuttavia non tutte le molecole sono equivalenti in termini di rapporto efficacia/sicurezza. In questa classe di farmaci, il midazolam è da preferirsi poiché, a parità di efficacia rispetto a lorazepam e diazepam, determina una più precoce interruzione della crisi e un più rapido ritorno del paziente allo stato neurologico di base; può essere somministrato per via endovenosa, intramuscolare, orale, intranasale, buccale o rettale. Le BDZ sono tanto più efficaci quanto più il loro utilizzo è precoce: dopo 30 minuti dall'insorgenza delle crisi l'effetto si riduce di 20 volte [15]. È cruciale, quindi, che l'impiego delle BDZ avvenga già a domicilio o durante il primo soccorso in ambiente extraospedaliero perché questo permetterebbe, in caso di inefficacia, di avviare il trattamento di seconda linea

ancora prima di giungere in pronto soccorso. Viene da sé che il corretto passaggio di consegne fra il team preospedaliero e quello intraospedaliero (farmaci utilizzati, dose e tempi dall'inizio della crisi) rappresenta un momento importante nella gestione appropriata della crisi [16].

Sia nel contesto preospedaliero sia in quello ospedaliero, la somministrazione dei farmaci per via endovenosa (ev) deve essere privilegiata perché chiaramente più efficace [17]. In assenza dell'accesso venoso la scelta potrà ricadere, a domicilio, sull'utilizzo del midazolam buccale o del diazepam rettale se somministrati dai familiari [Box 1], mentre nel caso di personale sanitario il midazolam potrà essere somministrato per via intramuscolare, intranasale o buccale. Le evidenze disponibili confermano che il lorazepam e il diazepam per via endovenosa sono efficaci nell'interrompere le crisi che durano da almeno 5 minuti. Un RCT su 273 bambini (studio PECARN) non ha riscontrato differenze tra i due farmaci (72,9% vs 72,1%) nell'interrompere le crisi dopo 10 minuti, senza ricorrenza entro i 30 minuti. Una metanalisi che includeva 16 RCT, per un totale di 1.821 pazienti, ha confrontato l'efficacia di midazolam, lorazepam e diazepam in bambini con CSE. Gli autori concludevano che il midazolam non ev e il lorazepam ev erano più efficaci del diazepam (ev o non ev) e che il lorazepam ev era efficace quanto il midazolam non ev. Se l'accesso venoso non è disponibile, il midazolam im è il farmaco più efficace per interrompere le crisi; se utilizzato per via endonasale è risultato essere il più efficace fra i farmaci somministrati per via diversa da quella endovenosa. I risultati di questa metanalisi indicano l'opportunità di andare verso un più ampio uso del midazolam im e intranasale quando non sia disponibile l'accesso endovenoso [11].

Box 1. Gestione delle convulsioni a domicilio

Se la crisi dura ≥ 3 minuti:

- Cosa fare:
 - prevenire la caduta a terra e sdraiare il bambino;
 - mettere qualcosa di morbido sotto la testa (se possibile) per evitare traumi;
 - allontanare oggetti potenzialmente pericolosi;
 - guardare l'orologio.
- Cosa non fare:
 - tentare di aprire la bocca/mettere oggetti tra i denti;
 - non bloccare le braccia e le gambe;
 - non attuare manovre respiratorie;
 - non schiaffeggiare per favorire il ritorno della coscienza;
 - non tentare di somministrare liquidi durante la crisi.

Se la crisi a 5 minuti non si interrompe, somministrare:

- Midazolam oromucosale (Buccolam®) siringhe preimpilate da 2,5-5-7,5-10 mg (prescrivile solo da specialista NPI con piano terapeutico – nota AIFA 93);
- Diazepam endorettale (Micropam®-Stesolid®-Galenco) siringhe preimpilate da 5 mg e 10 mg (prescrivibile con impegnavita).

Terminata la crisi posizionare il bambino sul fianco per aiutare la respirazione e facilitare la fuoriuscita di saliva (posizione laterale di sicurezza) e slacciare i capi di vestiario se troppo stretti. Contattare il 118 se non c'è interruzione della crisi dopo 3 minuti dalla somministrazione del farmaco e/o ripresa dello stato di coscienza.

Sulla piattaforma YouTube sono disponibili video dimostrativi sulla gestione della convulsione e sulla somministrazione del midazolam buccale (<https://www.youtube.com/watch?v=NPaMnETPftg>) e del diazepam endorettale (<https://it.el-refugio.net/description-3998>).

Tabella 4. Trattamento del CSE > 1 mese di vita

Obiettivi del trattamento	Esami urgenti	Problemi potenziali				
<ul style="list-style-type: none"> - ABC. - Tratta precocemente le convulsioni secondo l'algoritmo. - Cerca e tratta la causa sottostante. - Minimizza le complicanze sistemiche (ipossia, ipertermia, ipotensione, ipoglicemia). 	<ul style="list-style-type: none"> - Glicemia capillare, emogasanalisi. - Emocromo, Na, Ca, Mg, urea, creatinina, PCR. - Ammonio se sospetto di malattia metabolica. - Screening tossicologico (negli adolescenti). - PA (per escludere ipertensione maligna). - TC encefalo (se segni focali/convulsioni focali di nuova insorgenza, trauma, possibile malfunzionamento di derivazione ventricolo peritoneale o lesioni occupanti spazio). 	<ul style="list-style-type: none"> - Ipoventilazione post BDZ (la maggior parte dei pazienti può essere estubata appena svegli). - Non riconoscimento delle convulsioni subentranti. - Difficoltà a identificare e trattare le cause (iponatriemia e ipoglicemia). 				
<p>Seguire l'algoritmo fino all'interruzione della crisi. Considerare il trattamento preospedaliero somministrato: max 2 dosi di BDZ.</p>		<p>Importante Glicemia (70-140mg/dl), iponatriemia (Na < 135) e ancora convulsioni o Na < 130: bolo di 3 ml/kg di NaCl al 3%. Temperatura corporea > 37°C, meningite: ceftriaxone 100 mg/kg/die ev. Encefalite: aggiungere acyclovir 60 mg/kg/die ev. Ipertensione endocranica: mannitolo 0,25-0,5 mg/kg oppure NaCl al 3% 1 ml/kg/h (CVC).</p>				
0-5 minuti	Valutare e supportare ABC, O ₂ ad altro flusso, monitoraggio, glicemia capillare (se < 60 mg/dl infondere 2 ml/kg di glucosata al 10%), accesso venoso.					
STEP 1 5 minuti	<p style="text-align: center;">Accesso venoso</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Sì</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">NO</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Midazolam 0,15 mg/kg (max 10 mg). - Lorazepam 0,1 mg/kg (max 4 mg). - Diazepam 0,2 mg/kg (max 10 mg). </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Midazolam buccale, nasale 0,5 mg/kg (max 15 mg). - Midazolam im 0,2 mg/kg (max 10 mg). - Diazepam rettale 0,5 mg/kg (max 20 mg). </td> </tr> </table>	Sì	NO	<ul style="list-style-type: none"> - Midazolam 0,15 mg/kg (max 10 mg). - Lorazepam 0,1 mg/kg (max 4 mg). - Diazepam 0,2 mg/kg (max 10 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> - Midazolam buccale, nasale 0,5 mg/kg (max 15 mg). - Midazolam im 0,2 mg/kg (max 10 mg). - Diazepam rettale 0,5 mg/kg (max 20 mg). 	<p>Ancora in PS pediatrico Conferma l'interruzione delle crisi. Il bambino necessita di fare una TC prima del trasferimento in TIP? Non cambiare di routine il tubo orotracheale in nasotracheale. Evitare il propofol se sospetto di malattia metabolica (mitocondriale). Attenzione a febbre, iponatriemia e ipoglicemia.</p>
Sì	NO					
<ul style="list-style-type: none"> - Midazolam 0,15 mg/kg (max 10 mg). - Lorazepam 0,1 mg/kg (max 4 mg). - Diazepam 0,2 mg/kg (max 10 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> - Midazolam buccale, nasale 0,5 mg/kg (max 15 mg). - Midazolam im 0,2 mg/kg (max 10 mg). - Diazepam rettale 0,5 mg/kg (max 20 mg). 					
STEP 2 10 minuti	Ripetere lo schema precedente e prepararsi ai farmaci di II linea. Necessario accesso venoso se non possibile considerare intraossea, allertare TIP.					
STEP 3 20 minuti	<ul style="list-style-type: none"> - Levetiracetam 40-60 mg/kg (max 4,5 g) in 5 min. - Fenitoina 20 mg/kg (max 1 g) in 20-30 min. - Acido valproico 40mg/kg (max 3 gr) in 5-15 min. - Fenobarbital 20 mg/kg in 5 min. <p>5 min prima della fine dell'infusione considerare un secondo farmaco di II linea e prepararsi ai farmaci di III linea e quindi all'intubazione.</p>					
STEP 4 45 minuti	<p>Infusione continua da titolare di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Midazolam (1^a scelta) bolo 0,2 mg/kg e poi 0,05-2 mg/kg/h. - Pentobarbital (2^a scelta) bolo di 5-15 mg/kg poi a 0,5-5 mg/kg/h. - Propofol (3^a scelta) bolo da 2-4 mg/kg poi 1-4 mg/kg/h (max 48h). - Tiopental Sodico (4^a scelta) 3-5 mg/kg poi 1-5 mg/kg/h. 					
STEP 5 60 minuti	<p>Rivalutazione Crisi subentranti (valuta pupille, FC, PA): CSE refrattario. TC se segni focali, convulsioni atipiche/focali, trauma, possibile ipertensione endocranica. Verifica ioni e ammoniemia. Se indicato avvio di terapie specifiche (antibiotici, acyclovir, neurochirurgia, ecc.). Se intubato per l'ipoventilazione valutare l'estubazione. Rachicentesi non dovrebbe essere eseguita nei bambini con ridotto stato di coscienza.</p>					

Farmaci di seconda linea

Dopo 10 minuti dalla somministrazione inefficace della seconda dose di BDZ è indicato ricorrere ai farmaci di seconda linea [Tabella 5]. Una recente metanalisi ha sintetizzato i risultati degli RCT disponibili (inclusi i tre maggiori trial multicentrici: ConSEPT, ESETT ed EcLIPSE) esaminando l'efficacia e la sicurezza di levetiracetam vs fenitoina nel CSE non responsivo alle BDZ e analizzando, in particolare, tre principali outcome: tempo intercorso tra l'intervento e la cessazione della crisi (minuti), risoluzione precoce della crisi (entro 20-40 minuti dall'intervento) e cessazione tardiva della crisi (entro 1-3 ore dall'intervento) [18-20]. Levetiracetam e fenitoina hanno mostrato pari efficacia e la scelta tra l'uno e l'altro va contestualizzata rispetto alla storia del paziente (eventuale assunzione di altri farmaci, eziologia), e alla situazione assistenziale. Un

recente RCT che ha analizzato l'efficacia del levetiracetam nei confronti della fenitoina e dell'acido valproico (in una popolazione mista di adulti e bambini) ha concluso, come lo studio precedente, per una non superiorità fra i tre farmaci relativamente alla risoluzione della crisi e al ritorno a un normale stato di coscienza a 60 min dall'infusione [21].

Il CSE refrattario: i farmaci di terza linea

Se dopo 30-60 minuti dalla somministrazione dei farmaci di seconda linea il CSE non si interrompe, si configura il quadro di CSE refrattario che richiede il trasferimento del paziente in terapia intensiva pediatrica per l'impiego di farmaci che potrebbero compromettere il quadro emodinamico e respiratorio. In questo spazio temporale, il rischio di danno neuronale irreversibile è elevato e anche la gestione dei farmaci, a que-

Tabella 5. Farmaci per il trattamento iniziale dello stato di male epilettico

Farmaco	Dose	Note
Midazolam	im: 0,2 mg/kg (max 10 mg) intrasale/buccale: 0,3 mg/kg (max 10 mg) ev: 0,15 mg/kg (max 7,5 mg)	Ripetibile dopo 5 min.
Lorazepam	ev: 0,1 mg/kg (max 4 mg)	Ripetibile dopo 5 min.
Diazepam	ev: 0,2-0,25 mg/kg (max 10 mg) rettale: 0,5 mg/kg (max 10 mg)	Ripetibile dopo 5 min, Infondere in 2-5 min per evitare depressione respiratoria.
Levetiracetam	ev: 40-60 mg/kg (max 4,5 g)	Effetti avversi limitati, ridotte interazioni con altri farmaci.
Fenitoina	ev: 20 mg/kg (max 1,5 g)	Infondere in 20 min, attenzione a bradicardia, ipotensione e aritmie.
Acido valproico	ev: 40 mg/kg (max 3 g)	Può causare alterazioni dell'emostasi, epatotossicità, pancreatite, interagisce con diversi farmaci.
Fenobarbital	ev: 20 mg/kg (max 1 g)	Infondere in 20 min, attenzione a depressione respiratoria e ipotensione.

sto punto, prevede la collaborazione del neurologo e dell'intensivista con l'avvio di un monitoraggio EEG continuo che dimostri in tempo reale gli effetti della titolazione dei farmaci sul tracciato. Le opzioni terapeutiche includono le BDZ, il propofol e il tiopentale in infusione continua fino a ottenere la soppressione delle crisi o un quadro di *burst suppression* che deve essere mantenuto per 24-48 ore prima di tentare lo svezzamento [10].

Due entità a se stanti e relativamente rare, ma incluse nel CSE refrattario, sono il New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) e la Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome (FIRES) gravate in età pediatrica da una elevata (12%) mortalità. Il NORSE si osserva in pazienti senza una storia preesistente di patologia neurologica/epilettica o di altra natura e senza apparenti cause acute o malformative scatenanti. Questi pazienti rispondono poco ai farmaci antiepilettici e richiedono l'avvio precoce di farmaci anestetici, in un terzo dei casi in infusione multipla, prolungata o continua [22-23]. Il FIRES si presenta comunemente in bambini in buona salute, con o senza febbre, ma che hanno avuto da 24 ore a 2 settimane prima della crisi una malattia febbrile [24-25]. Non esistono terapie specifiche per i bambini con NORSE/FIRES e gli esperti raccomandano un approccio immunoterapico (steroidi, immunoglobuline o plasmaferesi) perché in quasi la metà dei casi è stata riscontrata un'associazione con disordini autoimmuni o sindromi paraneoplastiche. Tacrolimus, rituximab, ciclofosfamide e anakinra hanno mostrato maggiore efficacia in età adulta rispetto a quella pediatrica, ma mancano ancora solide evidenze sul loro impiego [26-27].

Conclusioni

Lo stato di male epilettico è un evento relativamente frequente che richiede un rapido inquadramento della situazione e un trattamento precoce e adeguato con livelli successivi di intervento. È importante che il pediatra, così come il medico del pronto soccorso o il rianimatore abbiano ben presenti le prime fasi di gestione delle crisi, sia a livello territoriale che ospedaliero. L'esito finale dell'evento dipenderà soprattutto dalla tempestività e appropriatezza delle decisioni prese, senza dimenticare che alcune forme di stato di male possono trarre origine da eventi acuti che, se presenti, devono essere anch'essi identificati e trattati adeguatamente.

Bibliografia

- Nelson SE, Varelas PN. Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2018 Dec;24(6):1683-1707.
- Capovilla G. Trattamento dello stato epilettico convulsivo nel bambino; raccomandazioni della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE). 2013.
- Sillanpää M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol*. 2002 Sep;52(3):303-310.
- Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):222-229.
- Neville BGR, Chin RFM, Scott RC. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;186:21-24.
- Jafarpour S, Stredny CM, Piantino J, Chapman KE. Baseline and outcome assessment in pediatric status epilepticus. *Seizure*. 2019 May;68:52-61.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A A definition and classification of status epilepticus. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-1523.
- Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, et al. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*. 2007 Sep;48(9):1652-1663.
- Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1995 Jul;12(4):326-342.
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012 Aug;17(1):3-23.
- Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. *CNS Drugs*. 2020 Jan;34(1):47-63.
- McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 10;1(1):CD001905.
- Abend NS, Huh JW, Helfaer MA, Dlugos DJ. Anticonvulsant medications in the pediatric emergency room and intensive care unit. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Oct;24(10):705-718; quiz 719-721.
- BNF for Children 2020-2021. Epilepsy and other seizure disorders. *Bnf.org* September 2020-2021.
- Alford EL, Wheless JW, Phelps SJ. Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. Jul-Aug 2015;20(4):260-289.
- Sheehan T, Amengual-Gual M, Vasquez A, et al. Benzodiazepine administration patterns before escalation to second-line medications in pediatric refractory convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2021 Nov;62(11):2766-2777.
- Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, et al. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol*. 2008 Aug;7(8):696-703. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2008 Sep;7(9):771. Dosage error in article text.

18. Klowak JA, Hewitt M, Catenacci V, et al. Levetiracetam Versus Phenytoin or Fosphenytoin for Second-Line Treatment of Pediatric Status Epilepticus: A Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2021 Sep 1;22(9):e480-e491.
19. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591-600.
20. Appleton RE, Rainford NE, Gamble C, et al. Levetiracetam as an alternative to phenytoin for second-line emergency treatment of children with convulsive status epilepticus: the EcLiPSE RCT. *Health Technol Assess*. 2020 Nov;24(58):1-96.
21. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2103-2113.
22. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015 Nov 3;85(18):1604-1613.
23. Van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2017 Feb;48(1):5-18.
24. Fox K, Wells ME, Tennison M, Vaughn B. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): A Literature Review and Case Study. *Neurodiagn J*. 2017;57(3):224-233.
25. Van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1323-1328.
26. Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Sep 25;4(6):e396.
27. Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2010 Apr;121(4):251-256.

giovanna.lafauci@aovr.veneto.it

blister

Long Covid in bambini e adolescenti: molti dubbi e poche certezze negli ultimi studi

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha provato a dare una definizione al persistere di sintomi dopo l'infezione dalla Covid-19 tramite un consensus che ha coinvolto 256 partecipanti; secondo la definizione OMS la condizione post Covid-19 si verifica in individui con una storia di infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, di solito a 3 mesi dall'inizio del Covid-19 con sintomi che durano per almeno 2 mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa. Sono stati pubblicati innumerevoli studi osservazionali su questa condizione definita anche Long Covid, ma solo in questi ultimi mesi si sono concluse le prime ricerche metodologicamente corrette pediatriche che consideravano anche un gruppo di controllo. Nello studio LongCOVIDKidsDK sono stati valutati i sintomi e la qualità di vita in una popolazione adolescenziale danese di 15-18 anni positiva al SARS-CoV-2 comparata con un gruppo di controllo abbinato per sesso ed età. Al questionario sulla qualità di vita (PedsQL) e sui disturbi somatici (CSSI-24) hanno risposto il 27,3% del gruppo dei casi e il 22,3% del gruppo di controllo. Un sintomo di Long Covid era più probabile nel gruppo dei positivi (3.159, 61,9% vs 12.340, 57%, OR 1,22 IC 95% 1,15, 1,30) ma con un punteggio su qualità di vita, funzionamento emotivo, sociale e scolastico migliore rispetto al gruppo di controllo; i risultati dello studio evidenziano una elevata prevalenza di sintomi di durata superiore a 2 mesi in tutti i giovani (il 61,9% dei casi e il 57,0% dei controlli hanno riportato almeno un sintomo). In entrambi i gruppi, più femmine che maschi hanno riportato sintomi che duravano più di 2 mesi [1]. Lo studio CLoCk svolto in UK in una popolazione adolescente descrive i sintomi riferiti durante la malattia acuta e 3 mesi dopo l'infezione misurata tramite test PCR, con un gruppo di confronto PCR-negativo attraverso questionari standardizzati sulla salute mentale, benessere e sintomi riferiti. A 3 mesi dal test SARS-CoV-2 la presenza di sintomi fisici era maggiore rispetto al momento del test. Sebbene 1.981 adolescenti (64,6%) risultati positivi non abbia segnalato sintomi al momento del test rispetto a 3.430 adolescenti (91,7%) risultati negativi, solo 1.027 (33,5%) di quelli risultati positivi e 1.746 (46,7%) di quelli risultati negativi non hanno segnalato sintomi a 3 mesi. Tuttavia, una grande percentuale in entrambi i gruppi (circa il 40%) ha riferito di sentirsi preoccupato, triste o infelice, in linea con altre indagini sulla salute mentale dei bambini e dei giovani riferite dai genitori durante la pandemia [2]. Da maggio 2020 gli studenti di 12-17 anni di 14 scuole secondarie della Sassonia orientale sono stati iscritti allo studio SchoolCovid19; è stata valutata la sierologia dell'infezione in tutti i partecipanti: 1.365 studenti (88%) erano sieronegativi, 188 (12%) erano sieropositivi. Ogni sintomo richiesto nell'indagine Long Covid era presente in almeno il 35% degli studenti negli ultimi sette giorni prima dell'indagine. Con l'eccezione degli studenti sieropositivi che erano meno tristi, non c'era alcuna differenza significativa confrontando i sintomi riportati tra studenti sieropositivi e studenti sieronegativi [3].

1. Kikkenberg Berg S, Dam Nielsen S, Nygaard U, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Apr;6(4):240-248.
2. Stephenson T, Pinto Pereira SM, Shafran R, et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Apr;6(4):230-239.
3. Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J, et al. Comparison of mental health outcomes in seropositive and seronegative adolescents during the COVID19 pandemic. *Sci Rep*. 2022 Feb 10;12(1):2246.