

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Febbraio 1999

numero 2

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Trattamento delle crisi convulsive acute e dello stato di male epilettico

G. Bartolozzi¹, P. Busoni², M. Lini³, M. Peraldo⁴¹Dipartimento di Pediatria dell'Università di Firenze²Responsabile U.O. Anestesia e Rianimazione - Azienda Meyer³Servizio di Neurofisiopatologia - Azienda Meyer ⁴Dirigente Medico 1° livello Azienda Meyer

La crisi convulsiva acuta costituisce di per sé uno dei problemi neurologici più importanti per il Pediatra di famiglia, per la Guardia Medica, per il Pronto Soccorso e per i Servizi di accettazione degli Ospedali pediatrici (Dipartimento di Emergenza Urgenza). Di fronte a un bambino in convulsioni bisogna sempre tener presente che la prima convulsione (ma in parte anche le successive) rappresenta per i genitori un evento fortemente traumatizzante, che lascia nella mente un ricordo incancellabile, che può determinare un continuo stato di ansia, nel timore che il fenomeno possa ripetersi. L'imprevedibilità dell'evento e la scarsa partecipazione richiesta ai genitori per impedire o trattare l'attacco, non fanno che accentuare lo stato di vero e proprio terrore, nel quale si trovano i genitori.

La presenza di un attacco convulsivo acuto non rappresenta di sé una diagnosi, ma testimonia soltanto la sofferenza del sistema nervoso centrale, magari solo transitoria e legata a fattori occasionali; essa necessita di informazioni da chiedere sempre, mentre si prestano i primi soccorsi, e di un accurato esame obiettivo.

Le crisi convulsive possono essere distinte in generalizzate e parziali: le prime si presentano di regola accompagnate da alterazioni dello stato di coscienza e possono essere associate a fenomeni motori. Si definisce d'altra parte come stato di male epilettico un episodio o il ricorrere ravvicinato di più crisi convulsive, senza una completa ripresa della coscienza, della durata superiore a 30 minuti. Sulla base di questa definizione è possibile affermare che lo stato epilettico è di rara insorgenza, sia nella popolazione in generale (37 casi su una popolazione di 14.676 bambini, per anno) che all'interno degli stessi episodi convulsivi (12 casi su 254 episodi convulsivi). Questa classificazione, se utile per precise inchieste epidemiologiche e valutazioni di protocolli terapeutici, sembra

essere avulsa dal contesto clinico, quando ci si debba confrontare con il singolo caso clinico di un bambino con una convulsione in corso, indipendentemente dalla sua durata. Può essere più pragmatico considerare lo stato di male convulsivo, come l'evoluzione progressiva di un episodio comiziale che non risolve e le cui conseguenze determinano ingravescenti complicazioni neurologiche, metaboliche e sistemiche. Tali evenienze, sintetizzate nella tab. 1, hanno tempi e successioni di comparsa non sempre prevedibili, soprattutto in età pediatrica.

E' altrettanto importante sottolineare come l'80% degli episodi convulsivi nel bambino sia di breve durata e non richieda alcun trattamento farmacologico, una volta che il paziente sia giunto al Pronto soccorso dell'Ospedale. Ne consegue l'assunzione logica che, se l'episodio è ancora in corso, questo non risolverà in assenza di terapia urgente. Poiché oggi la prognosi dello stato di male è relativamente buona, per quanto concerne la crisi convulsiva di per sé stessa, è necessario evitare eccessivi interventismi e sovradosaggi terapeutici, al fine di non aumentare il rischio per il paziente di una depressione respiratoria e di un'ipotensione iatrogena, ma assicurarsi che il trattamento sia praticato in modo standardizzato, secondo protocolli concordati.

TRATTAMENTO DI EMERGENZA DI UNA CRISI CONVULSIVA ACUTA

Chiunque sia presente al momento della crisi convulsiva, egli deve provvedere immediatamente a mantenere pervie le vie aeree per facilitare una sufficiente ventilazione: a tale scopo vanno attuate alcune semplici manovre, quali la suzione delle prime vie aeree, una dolce flessione posteriore della testa, in modo da estendere il collo, da attuare con una mano, mentre con l'altra si solleva l'angolo mandibolare, oppure l'apertura delle vie aeree può essere ottenuta anche con la manovra di sollevamento della mandibola, da attuare con ambedue le mani, ponendosi posteriormente alla testa del bambino. Se si tratta di una prima convulsione va consigliato il trasporto al più vicino Ospedale, mentre se si tratta di episodi successivi il Pediatra può suggerire i primi interventi farmacologici, come vedremo in seguito.

Tabella n.1 - Modificazioni fisiologiche, metaboliche e cerebrali durante le crisi convulsive prolungate*

Fisiologia sistemica	Convulsioni per < 30 m'	Convulsioni per = o > 30 m'	Forme refrattarie (ore)
-pressione arteriosa	aumentata	diminuita	ipotensione
-ossigeno arterioso	diminuito	diminuita	ipossiemia
-CO ₂ arterioso	aumentato	variabile	ipercapnia
-liquidi polmonari	aumentati	aumentati	edema polmonare
-attività autonoma	aumentata	aumentata	aritmie
-temperatura	aumentata	aumentata di 2° C	febbre, iperpiressia

Modificazioni metaboliche	Convulsioni per < 30 m'	Convulsioni per = o > 30 m'	Forme refrattarie (ore)
-pH	diminuito	variabile	acidosi
-lattato	aumentato	aumentato	acidosi lattica
-glucosio	aumentato	normale o aumentato	ipoglicemia
-potassio	aumentato o normale	aumentato	iperpotassiemia
-creatin fosfochinasi	normale	aumentata	insufficienza renale
Centrale	Convulsioni per < 30 m'	Convulsioni per = o > 30 m'	Forme refrattarie (ore)
-flusso ematico cerebrale	aumentato del 900%	aumentato del 200%	edema cerebrale
-consumo di O cerebrale	aumentato del 300%	aumentato del 300%	ischemia cerebrale
-situazione di energia cerebrale	compensata	caduta	deficit, ischemia

*da RC Tasker 1998, modificata

Nel caso che il bambino venga condotto al Pronto soccorso di un Ospedale, appena il medico del Servizio di accettazione o del DEU entri in contatto con lui, egli deve in primo luogo provvedere a stabilire immediatamente un trattamento di sostegno, che si basa soprattutto sul mantenimento della ventilazione, utilizzando le stesse manovre prima ricordate. Il medico del Pronto soccorso deve inoltre somministrare ossigeno, mediante cannule endonasali o mascherine. Se dopo essere passati all'applicazione del pallone di Ambu, il bambino avesse ancora necessità di un'assistenza respiratoria, va presa in considerazione l'utilità di un'intubazione endotracheale. Quasi sempre il trattamento anticonvulsivo porterà alla risoluzione di queste difficoltà.

Nel frattempo è sempre utile controllare i parametri di base: va preso in primo luogo il sangue per la determinazione della glicemia. Il riscontro di una glicemia uguale o inferiore a 3 mmol/L (corrispondente a 54 mg/dL) rende indispensabile il trattamento con glucosio al 10% per via endovenosa, alla dose di 5 mL/kg.

Anche la determinazione della pressione arteriosa è un parametro importante, da controllare: se non ci sono segni di shock basta somministrare, quando ci si trovi di fronte a un'ipotensione, scarse quantità di soluzione fisiologica (2-3 mL/kg/ora).

ANTICONVULSIVANTI IN FASE ACUTA

Mentre si stanno impiegando le diverse misure di sostegno e si procede agli accertamenti diagnostici (sodiemia, potassiemia, glicemia, creatininemia, calcemia e magnesemia, esame emocromocitometrico completo, enzimi della citolisi epatica e della colestasi, dosaggio dei farmaci antiepilettici, nel caso in cui il bambino sia già in cura antiepilettica) è necessario provvedere con urgenza al trattamento, il cui scopo è quello della rapida interruzione delle convulsioni, insieme alla normalizzazione dell'attività elettrica comiziale (rilevabile all'EEG), mediante la pronta somministrazione del farmaco più appropriato, alle dosi più idonee. La scelta deve tener conto della possibilità di comparsa di effetti collaterali spiacevoli, come apnea, ipoventilazione e di più gravi alterazioni metaboliche (Vedi Tabella n.1). Infatti quanto più precocemente s'interviene con il farmaco più adatto (diazepam) e tanto è più facile fermare l'attacco; in una crisi di lunga durata è più difficile che il diazepam riesca a fermare la convulsione, mentre è più facile che esso trasformi una crisi motoria in

una forma subclinica, che mostra soltanto all'EEG un'attività convulsiva.

Di qui la necessità di un intervento rapido e preciso.

Tutti riconoscono al **diazepam** un'elevata efficacia, quando sia usato per via endovenosa (**Valium 10**, fiale da 10 mg in 2 mL), sia nell'arrestare una crisi convulsiva acuta, che nell'interrompere uno stato di male epilettico, che viene superato nell'80% dei casi. Tuttavia, poiché il diazepam per via endovenosa può accompagnarsi a crisi di apnea e a depressione respiratoria, il suo uso per via endovenosa, dovrebbe essere limitato all'ambiente ospedaliero, al momento in cui il bambino giunge al Pronto soccorso (o al DEU). Nonostante questa regola, poiché vi sono evidenze che il trattamento riduce significativamente la necessità d'interventi successivi e limita complessivamente la durata delle convulsioni e il rischio della loro ricorrenza, si ritiene comunemente che il trattamento debba essere iniziato il prima possibile, anche prima di giungere all'Ospedale, quando una crisi convulsiva duri per più di 15 m', sia ricorrendo, in ambulanza per esempio, al diazepam per via endovenosa (0,2 mg/kg) o al diazepam per via rettale (0,6 mg/kg). Quest'ultima via di somministrazione può essere consigliata anche ai genitori, perché in tal modo si riduce notevolmente la durata delle convulsioni ed eventualmente dello stato di male epilettico.

Ma questa scelta offre qualche pericolo ?

Il rischio che tutti temono è la comparsa di una depressione respiratoria: orbene questo problema è stato attentamente studiato per la somministrazione per via rettale, nel trattamento delle convulsioni febbrili. L'effetto clinico del diazepam per via rettale inizia dopo circa 5 m', mentre il picco ematico si ottiene dopo 6-10 m' dalla somministrazione. Con la dose di 0,2-0,5 mg/kg la depressione respiratoria si è manifestata solo in 3 casi su 843 bambini trattati; tuttavia nei pazienti che già assumevano anticonvulsivanti o che presentavano alterazioni del SNC, viene consigliato di usare le dosi più basse (0,25 mg/kg).

A questo punto è possibile concludere che la somministrazione di diazepam per via rettale possa essere sempre consigliabile, senza aumentare considerevolmente la possibilità di depressione respiratoria, tenendosi comunque pronti a sostenere il respiro nel caso in cui si rendesse necessario.

In linea di massima un bambino che giunga in ospedale in convulsioni, possiamo ritenere che le presenti da almeno 10 m'. Alcuni bambini possono aver già ricevuto il diazepam per via rettale, senza che esso sia stato capace d'interrompere l'attacco.

In questi casi è necessario fare alcune considerazioni: per un bambino che giunga in convulsioni e che abbia più ricevuto il diazepam senza successo per via rettale, è giusto che venga di nuovo trattato col diazepam o esistono altre scelte ?

Il fenobarbital, la fenitoina e il lorazepam sono i possibili candidati. In numerose ricerche, condotte prevalentemente in soggetti adulti, è risultato che un iniziale trattamento endovenoso con lorazepam è più efficace del fenobarbital e della fenitoina, oltre che essere di più facile impiego. In effetti anche nel bambino col fenobarbital e con la fenitoina la crisi convulsiva dura di più.

Il **lorazepam** (**Tavor fiale**, da 4 mg), una benzodiazepina idrossilata, ha un effetto simile a quello del diazepam, ma ha un'azione anticomiziale molto più prolungata. In uno studio di confronto, nel 76% dei bambini le convulsioni furono controllate dal lorazepam, mentre il diazepam ne controllò, dopo una singola dose, solo il 51%: la depressione respiratoria si verificò nel 3% dei casi dopo lorazepam e nel 15% dopo diazepam. Per il lorazepam la via di somministrazione rettale o endovenosa è risultata ugualmente efficace: la dose consigliata è di 0,05-0,1 mg/kg per due somministrazioni.

COSA FARE NELLO STATO DI MALE EPILETTICO REFRATTARIO ?

Si parla di stato di male epilettico refrattario in varie situazioni:

1) quando esso non risponda a un'adeguata dose di un anticonvulsivante di prima linea per via parenterale (diazepam, lorazepam)

2) quando l'attacco non risponda a 2 dosi di diazepam per via endovenosa o per via rettale, in successione, seguite da fenitoina e/o fenobarbital

3) o comunque quando una crisi continui per 60-90 m', dopo l'inizio del trattamento.

In questi casi viene raccomandata l'induzione dell'anestesia generale, usando un barbiturico a breve durata d'azione, come il **Tiopental** (**Penthotal**), alla dose di 4-8 mg/kg in bolo, seguito da un'infusione fino a 10 mg/kg/ora, insieme a un'intubazione endotracheale di sostegno e a ventilazione meccanica. In alternativa viene suggerita una dose in bolo di fenobarbital per via endovenosa (10 mg/kg) ogni 30 m'.

Sia il tiopental che il fenobarbital presentano il grave svantaggio di richiedere spesso una prolungata assistenza intensiva dopo la somministrazione.

Di recente è stata usata una nuova benzodiazepina, il **Midazolam** (**Ipnovel 5-15**, fiale da 5 e da 15 mg in 1 mL, per via intramuscolare o endovenosa), che ha aperto nuove possibilità. E' questa una benzodiazepina, entrata in commercio in Italia nel 1997, e dotata di un'emivita di eliminazione di 1,5-3,5 ore: in 24 bambini con forme refrattarie, il midazolam per via endovenosa a bolo (0,15 mg/kg), seguito da un'infusione continua di 1 mcg/Kg/m' (con aumento di 1 mcg/Kg/m' ogni 15 m' fino al controllo delle convulsioni) ha ottenuto in tutti i casi una risoluzione completa del quadro clinico. Il tempo medio di scomparsa delle crisi fu di 47 m', con una dose

media d'infusione di 2,3 mcg/Kg/m'. L'intensità dell'azione, quando sia somministrato per via intramuscolare, è simile a quella che si osserva dopo la somministrazione per via endovenosa. E' importante d'altra parte segnalare che il midazolam è idrosolubile, a differenza della fenitoina e del fenobarbital che sono liposolubili: per tale ragione le preparazioni di midazolam non contengono glicol propilenico, al quale vengono attribuiti alcuni degli effetti collaterali spiacevoli a carico della respirazione.

Sorge ora un altro quesito: *se il midazolam è così efficace, anche nei casi in cui gli altri farmaci falliscono, non sarebbe meglio iniziarlo subito nella cura di tutte le convulsioni acute ?*

Nei soggetti adulti questa scelta è già stata fatta e con successo. Il suo ruolo nel bambino è ancora da valutare con precisione: le possibilità terapeutiche di questo farmaco sono ancora poco conosciute e d'altra parte ancora in molti Servizi di accettazione (e DEU) non sono ancora a disposizione precisi protocolli terapeutici. In un'abbastanza recente indagine fra i Servizi di Emergenza-Urgenza è risultato che solo il 12% degli interrogati era a conoscenza di un protocollo per il trattamento dello stato di male epilettico del bambino, nel Servizio presso il quale lavoravano.

Molta strada deve essere ancora percorsa, ma la recente introduzione del Dipartimento di Emergenza-Urgenza anche all'interno di molti Ospedali pediatrici, offre l'opportunità d'introdurre fra i protocolli diagnostico-terapeutici, anche quello per le crisi convulsive acute e per lo stato di male epilettico, di cui viene avanzata una proposta, ricavata dalla letteratura.

Proposta di trattamento delle convulsioni acute e dello stato di male epilettico*	
10 minuti	Trattamento domiciliare (da 0 a 10 minuti) Diazepam per via rettale (0,6 mg/kg)
25 minuti	Trattamento all'accettazione (10-25 minuti) Lorazepam per EV o rettale (0,05-0,1 mg/kg x 2) Midazolam ?
60 minuti	Forme refrattarie (= > 30 minuti) Midazolam (0,15 mg/kg EV a bolo), seguito da un'infusione di 1 mcg/kg/min, aumentando fino a 4 mcg/kg/min, oltre i 60 min, se necessario
	Midazolam fino a 18 mcg/kg/min ovvero tiopental per infusione

Da RC Tasker, modificata

Bibliografia

- Appleton R, Swеееееney A, Choonara I et al - Lorazepam versus diazepam in the treatment of epileptic seizures - Dev Med Child Neurol 37, 682-8, 1995
- Hoppu R, Santavuori P. Diazepam rectal solution for home treatment of acute seizures in children - Acta Paediatr Scand 70, 369-72, 1981
- Mitchell WG, Crawford TO - Lorazepam is the treatment of choice for status epilepticus - J Epilepsy 3, 7-10, 1990
- Sabo-Graham T, Seay AR - Management of status epilepticus in children Pediatr Rev 19, 306-9, 1998

- Tasker RC - Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus - Arch Dis Child 79. 78-83, 1998
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al - A comparison of four treatments for generalised status epilepticus; Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group - N Engl J Med 339, 792-8, 1998
- Tunik MG, Young GM - Status epilepticus in children. The acute management - Pediatr Clin North Am 39, 1007-30, 1992
- Walker MC, Smith SJM, Shorvon SD - The intensive care treatment of convulsive status epilepticus in the UK - Anaesthesia 50, 130-5, 1995
- Yakinci C, Mungen B, Sahin S et al - Midazolam in treatment of various types of seizures in children - Brain Dev 19, 571-2, 1997