

## Stato di male epilettico in età pediatrica

Lo stato epilettico rappresenta una delle più importanti emergenze neurologiche, che richiede una valutazione e una gestione immediate, in quanto possibilmente associato a significativa morbidità o mortalità. L'eziologia è differente a seconda dell'età del bambino.

Cristiana De Felice Ciccoli  
Reperto di Pediatria Ospedale Sant'Andrea Roma

### ABSTRACT

*An epileptic seizure is a neurological disorder characterized by an abnormal electrical discharge in the brain, which can manifest with a series of transient symptoms. It can be caused by various underlying conditions, including brain injuries, metabolic dysfunctions, genetic aetiology, immune aetiology, and infections. In particular, status epilepticus (SE) represents a common neurological emergency in the paediatric population, with an estimated incidence of 18 to 23 cases per 100,000 children per year. According to the Neurocritical Care Society, SE is identified as a seizure (a continuous convulsive activity) lasting 5 minutes or more, without regaining consciousness. Diagnosis is based on clinical examination and medical history. Management requires prompt evaluation and treatment with the goal of stopping the seizures, identifying underlying causes and stabilizing the patient. Prognosis depends on the aetiology, with brain injuries, central nervous system infections and head trauma associated with higher mortality rates. Timely treatment is essential for the effective management of SE, reducing morbidity and mortality in this paediatric population.*

### ABSTRACT

La crisi epilettica è un disturbo neurologico caratterizzato da una scarica elettrica anomala nel cervello che può manifestarsi con una serie di sintomi transitori. La causa può essere legata a diverse condizioni sottostanti, tra cui lesioni cerebrali, disfunzioni metaboliche, anomalie genetiche, malattie autoimmuni e infezioni. In particolare, lo stato di male epilettico o *status epilepticus* (SE), rappresenta una comune emergenza neurologica in età pediatrica, con una incidenza stimata tra i 18 e 23 casi per 100.000 bambini all'anno. Secondo la *Neurocritical Care Society*, si identifica come SE una crisi (attività convulsiva continua) della durata di 5 minuti o più, senza recupero di coscienza. La diagnosi si basa sull'esame clinico e anamnestico. La gestione richiede una valutazione e un trattamento tempestivo, con l'obiettivo di interrompere le crisi, identificare le cause sottostanti e stabilizzare il paziente. La prognosi dipende dall'eziologia; lo stato epilettico conseguente a lesioni cerebrali, infezioni del sistema nervoso centrale (SNC) e a trauma cranico presenta un maggior rischio di mortalità. Il trattamento tempestivo è essenziale per la gestione efficace dello SE, riducendo la morbidità e la mortalità in questa popolazione pediatrica.

## DEFINIZIONI ED EZIOLOGIA

La **crisi epilettica** è un fenomeno parossistico transitorio caratterizzato da un insieme di sintomi neurologici determinati da una scarica elettrica anomala, sincronizzata e prolungata di neuroni della corteccia o del tronco cerebrale che può essere espressione di una disfunzione focale o generalizzata. Clinicamente si può manifestare con sintomi motori, sensitivi, autonomici o psichici che sono improvvisi e transitori e correlati alle aree cerebrali coinvolte dalla scarica anomala. La crisi può essere attribuibile a una lesione cerebrale o a un danno tossico/metabolico (crisi sintomatica acuta o provocata) (Tabella 1) oppure essere spontanea o non provocata (riflessa) in assenza di fattori scatenanti. Tra le crisi epilettiche provocate più comuni troviamo le convulsioni febbrili; queste crisi si verificano in associazione all'aumento o alla riduzione rapida della temperatura corporea e sono legate ad una immaturità cerebrale. Le convulsioni febbrili possono essere di tipo semplice o complesso (1). Le convulsioni febbrili semplici si manifestano come crisi convulsiva generalizzata di durata inferiore a 15 minuti, non ripetuta nelle 24 ore, che si presenta durante un episodio di febbre non dovuta ad infezione acuta del SNC, in un bambino di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni, senza precedenti neurologici (1). Solitamente questi eventi si autolimitano in 2-3 minuti e non richiedono un trattamento. Le convulsioni febbrili complesse si manifestano invece come crisi convulsiva focale o generalizzata, di durata superiore a 15 minuti, o ripetuta entro 24 ore, e/o associata ad anomalie neurologiche post-ictali (paresi di Todd) o con precedenti neurologici (1).

L'epilessia è caratterizzata dall'insorgenza di due o

più crisi epilettiche, non provocate, separate da almeno 24 ore; mentre per **Stato Epilettico si intende una crisi prolungata che rappresenta una delle più importanti emergenze neurologiche, la quale richiede una valutazione e una gestione immediate**, per prevenire significativa morbilità e mortalità (2). In passato, lo SE veniva definito come una crisi con una durata uguale o superiore a 30 minuti o come la ricorrenza di 2 o più crisi tra le quali manca un recupero completo della coscienza (3). L'evidenza che una singola crisi convulsiva raramente duri più di 2-10 minuti ha fornito più recentemente l'opportunità di introdurre una definizione operativa, finalizzata all'avvio del tempestivo trattamento (2). Le linee guida della *Neurocritical Care Society* del 2012 hanno quindi rivisto la definizione con "una crisi con 5 minuti o più di attività epilettica clinica e/o elettrografica continua o attività epilettica ricorrente, senza recupero tra le crisi". In questa prospettiva, si inserisce l'intervento di Shinnar, secondo cui la scelta di un *cut-off* temporale di 5-10 minuti, per la definizione dello SE, può essere appropriato nel momento in cui questo viene definito sulla base di quando è opportuno iniziare il trattamento (4). In base alla durata delle manifestazioni, la quale riflette la risposta al trattamento, lo SE può essere schematicamente distinto in iniziale (primi 20-30 minuti), definito (durata compresa tra 30 e 60 minuti) e refrattario, nel caso di persistenza oltre 60-90 minuti (5,6). La prognosi nel bambino dipende dall'eziologia. L'anossia, le infezioni del SNC e il trauma cranico sono associati ad una mortalità particolarmente elevata, mentre le convulsioni febbrili prolungate e gli SE in soggetti con epilessia ad origine sconosciuta sono associati ad una mortalità e morbilità più basse.

### Eziologia dello SE in rapporto all'età del bambino

Neonato	Prima infanzia (fino a 6 anni)	Infanzia e adolescenza
Lesioni cerebrali perinatali	Convulsioni febbrili	Epilessia sotto-trattata
Disordini metabolici	Pregresse cerebrali perinatali	Pregresse lesioni da parto
Infezioni virali e batteriche	Infezioni / Traumi	Infezioni / Traumi
Anomalie congenite	Disordini metabolici	Cerebropatie degenerative
Disordini metabolici (ipoglicemia e diseletrolitemie)	Sindromi neurocutanee	Tumori
	Cerebropatie degenerative	Avvelenamenti
	Tumori	Forme idiopatiche
	Forme idiopatiche	

Tabella 1

## EPIDEMIOLOGIA

Lo SE è un evento comune nella popolazione pediatrica, con un'incidenza stimata di 18-23 casi per 100.000 bambini all'anno, nettamente superiore a quella dell'adulto (4-6 casi per 100.000) (7). Una serie di fattori giustifica nel bambino, rispetto all'adulto, l'aumentata suscettibilità a manifestazioni di tipo convulsivo, tra cui: la maturazione delle sinapsi eccitatorie più precoce di quelle inibitorie, la maggiore suscettibilità e concentrazione dei recettori per neurotrasmettitori eccitatori e la peculiare composizione delle subunità recettoriali (tale da rendere meno rapida ed efficace la risposta inibitoria). In aggiunta, vi è una maggiore suscettibilità del sistema nervoso, nelle prime fasi dello sviluppo infantile, che porta a reagire con crisi epilettiche a insulti acuti quali diselettrolitemia, febbre e infezioni (8). Considerando le diverse fasce di età, l'incidenza varia, risultando maggiore nel primo anno di vita (51/100.000 per anno) rispetto alle età successive. Lo SE presenta il 20% di rischio di mortalità. Quest'ultimo è maggiormente influenzato dalla durata, dalla eziologia e dall'età del paziente (11). Sequele neurologiche sono presenti in una percentuale variabile di pazienti. Per esempio, dopo un primo episodio, circa il 16% dei soggetti può avere una nuova manifestazione nei 12 mesi successivi e il 40% può sviluppare in futuro un'epilessia. Questo rischio è tre volte maggiore nei bambini con patologie neurologiche sottostanti (9,10). Inoltre, non è rara (6-30%) la possibilità di una compromissione neurocognitiva nel lungo termine (12). Per tale motivo, anche se in età pediatrica il rischio di mortalità e morbilità è inferiore, lo SE richiede un inquadramento diagnostico ed una terapia immediati.

Lo stato epilettico si suddivide in una forma convulsiva (con sintomi motori predominanti) ed una forma non convulsiva. Lo SE non convulsivo si può presentare con alterazioni dello stato di coscienza prolungate senza componente motoria predominante. La suddivisione in SE focale e generalizzato, convulsivo e non convulsivo, trova applicazione anche in età evolutiva, così come la distinzione in tre differenti stadi, in base al tempo trascorso dall'inizio delle manifestazioni e alla risposta ai farmaci utilizzati (stato epilettico iniziale, definito e refrattario) (13). Come indicato nella tabella 1, in età pediatrica la frequen-

za delle varie eziologie di SE è diversa in rapporto all'età del bambino. Il 30% degli SE sono causati da convulsioni febbrili prolungate, il 10% è secondario ad infezioni del SNC.

## VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

Per la diagnosi di convulsioni febbrili non è necessario che la febbre sia rilevata prima della crisi, ma deve essere presente almeno nell'immediato periodo post-critico ed essere espressione di una affezione pediatrica. La diagnosi si basa su esame obiettivo e anamnesi. Per le convulsioni febbrili semplici, non è raccomandata l'esecuzione di routine di esami di laboratorio (se non per la ricerca della causa della febbre), di elettroencefalogramma (EEG) e di esami di neuroimaging (TC o RMN). Per le convulsioni febbrili complesse invece è raccomandata la ricerca eziologica della febbre e di eventuali patologie cerebrali sottostanti, tramite l'esecuzione di un EEG, di TC o RMN, valutata in base alla condizione clinica del paziente e alla storia anamnestica, e della puntura lombare per tutti i soggetti in cui si sospetti una patologia infettiva del SNC (per esempio in presenza di segni meningei e nei pazienti in terapia antibiotica nei giorni precedenti l'evento).

In contesto clinico, anche per la diagnosi di SE, di solito viene eseguito un EEG dopo un episodio convulsivo con il tentativo di "catturare" la crisi mentre si verifica. Il monitoraggio dell'EEG è raccomandato nei casi di SE definito o in situazioni in cui potrebbe essere presente uno SE elettrico. I pazienti con SE e con meno di 18 mesi devono essere sottoposti a stretta osservazione per 24 ore, dato che i segni clinici e i sintomi di meningite possono essere minimi o assenti nei bambini di questa età. La puntura lombare può essere indicata nei lattanti di età inferiore ai 6 mesi con SE per escludere processi infiammatori nel SNC.

## TRATTAMENTO

Il paziente con una crisi epilettica in corso che si presenta al Pronto Soccorso, viene classificato con il **codice di triage rosso**. Il bambino viene portato immediatamente in sala visita o sala di rianimazione per una valutazione immediata e il trattamento tempestivo (Tabella 2).

È necessario un trattamento aggressivo ed immediato

## Obiettivi del trattamento in primo soccorso di pazienti con episodi convulsivi e SE

### Obiettivi del trattamento

Assicurare un adeguato apporto di ossigeno al cervello e una buona funzione cardiorespiratoria
Interrompere l'attività convulsiva il prima possibile
Identificare e correggere i fattori scatenanti (come ipoglicemia, squilibri elettrolitici, bassi livelli di farmaci anticonvulsivanti, infezioni, febbre)
Stabilizzare il paziente
Assicurare la pervietà delle vie aeree
Monitorare i parametri vitali e stabilire un accesso vascolare

Tabella 2

per evitare la progressione verso uno SE refrattario. Nell'80% dei casi un trattamento precoce entro 20 minuti determina la risoluzione.

In ambito pediatrico, ci sono limitate evidenze su quale sia il "gold standard" per la gestione dello SE. La **terapia di prima linea** consiste nella somministrazione di benzodiazepine (BDZ) entro 5 minuti dall'inizio della crisi senza aspettare EEG o altri accertamenti (13). Se possibile, queste vengono somministrate per via endovenosa. In assenza di accesso venoso, vengono somministrate per altre vie. Dopo 5-10 minuti, se l'attività convulsiva persiste, le BDZ vengono ripetute per via endovenosa, se possibile, altrimenti per altre vie. Non devono essere somministrate più di due dosi di BDZ in totale. 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 risolta si può valutare l'uso del midazolam in infusione continua (14).

Successivamente, se lo SE non si interrompe si passa alla **terapia di seconda linea** che prevede l'uso di farmaci come il fenobarbital, la fenitoina, l'acido valproico o il levetiracetam, come nel caso di crisi convulsive subentranti (13,15,16). La fenitoina non è scevra da effetti avversi, come ipotensione e aritmie (soprattutto se infusa rapidamente) e presenta anche 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 (17). In alcuni casi, si può somministrare piridossina come terapia aggiuntiva nel bambino in trattamento con levetiracetam, per prevenire effetti avversi (18).

Quando lo SE dura oltre 60 minuti, vi è mancata ripresa di coscienza o ricorrenza delle crisi, nonostante la somministrazione di farmaci di prima e seconda linea, si configura quello che viene definito un SE refrattario. Questa condizione richiede il ricovero del paziente in terapia intensiva o in un centro di terzo livello, per l'avvio di farmaci di terza linea, quali midazolam, propofol e tiopentale sodico in infusione continua, che possono incidere sulle funzioni vitali.

### CONCLUSIONE

In conclusione, il trattamento delle crisi convulsive nei bambini è una priorità che richiede una serie di azioni mirate per garantire la sicurezza del paziente e prevenire possibili complicazioni gravi. La valutazione accurata è il primo passo cruciale in questo processo. Questo comprende la raccolta di una storia clinica dettagliata, l'osservazione dei sintomi e un esame fisico completo al fine di stabilire una diagnosi precisa. È essenziale distinguere tra diverse tipologie di crisi, come le convulsioni febbrili semplici o complesse e le crisi epilettiche non febbrili, poiché ciò influirà sulla strategia di trattamento. L'identificazione dell'eziologia sottostante è altrettanto importante; conoscere la causa delle crisi epilettiche può orientare il trattamento e aiutare a prevenire recidive future. Le possibili cause variano dalla febbre a condizioni mediche sottostanti come infezioni del SNC, traumi cranici o altre patologie neurologiche. La durata dell'evento è un altro fattore critico da considerare. Le crisi che durano più a lungo possono comportare un maggiore rischio di danni al cervello o altre complicazioni. Pertanto, è fondamentale rispondere tempestivamente

con un trattamento appropriato, come la somministrazione di farmaci antiepilettici, per interrompere l'attività epilettica. Infine, è importante sottolineare che la gestione di queste emergenze pediatriche richiede la collaborazione di un team medico multidisciplinare, compresi medici, infermieri e tecnici specializzati. La pianificazione e l'implementazione di un piano di trattamento personalizzato, basato sulle specifiche esigenze del paziente, sono fondamentali per garantire il miglior risultato possibile. La tempestività, la precisione e la coordinazione sono elementi chiave nella gestione delle crisi convulsive nei bambini, con l'obiettivo di garantire la massima sicurezza e una pronta guarigione.

## Bibliografia

1. Graves RC, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician*. 2012 Jan 15;85(2):149–53.
2. Wylie T, Sandhu DS, Murr N. Status Epilepticus. 2023 May 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing., editor. 2023.
3. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Jul;34(4):592–6.
4. Shinnar S, Hesdorffer DC. Pediatric status epilepticus: should the diagnostic evaluation change? *Neurology*. 2010 Feb 23;74(8):624–5.
5. Smith D, McGinnis E, Walleigh D, Abend N. Management of Status Epilepticus in Children. *J Clin Med*. 2016 Apr 13;5(4):47.
6. Ostrowsky K, Arzimanoglou A. Outcome and prognosis of status epilepticus in children. *Semin Pediatr Neurol*. 2010 Sep;17(3):195–200.
7. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *The Lancet*. 2006 Jul;368(9531):222–9.
8. Capovilla G, Vecchi M, Beccaria F, Sartori S, Minicucci F, Vigeveno F. Trattamento dello stato epilettico convulsivo nel bambino; raccomandazioni della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE). 2013.
9. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):222–9.
10. Nelson SE, Varelas PN. Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis)*. 2018 Dec;24(6):1683–707.
11. Neville BGR, Chin RFM, Scott RC. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;186:21–4.
12. Jafarpour S, Stredny CM, Piantino J, Chapman KE. Baseline and outcome assessment in pediatric status epilepticus. *Seizure*. 2019 May;68:52–61.
13. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48–61.
14. 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.
15. Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. *J Neurol Sci*. 2003 Jul;211(1–2):37–41.
16. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012 Aug;17(1):3–23.
17. 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):705–18; quiz 719–21.
18. Major P, Greenberg E, Khan A, Thiele EA. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. *Epilepsy Behav*. 2008 Oct;13(3):557–9.