

Approccio clinico allo stato di male epilettico



Massimo Baroni*,
Med Vet
Dipl ECVN



Federica Poli,
Med Vet

Lo stato di male epilettico è un'emergenza medica con implicazioni neurologiche e sistemiche. L'approccio al paziente deve avere lo scopo di far cessare l'attività convulsiva, stabilizzare il paziente da un punto di vista generale, cercare di individuarne la causa. Il primo intervento farmacologico consiste nell'uso di benzodiazepine (Diazepam, Midazolam) (fase 1a). È sempre opportuno associare un farmaco idoneo per il controllo delle crisi a più lunga distanza di tempo (Fenobarbitale, Levetiracetam, Potassio Bromuro) (fase 1b). In caso di mancata efficacia (stato epilettico refrattario) è opportuno procedere con farmaci a proprietà anestetiche (Propofol, anestesia inalatoria). Il trattamento dello stato epilettico refrattario richiede monitoraggio clinico in unità di terapia intensiva. La valutazione dell'anamnesi, degli esami ematobiochimici e della diagnostica per immagini avanzata intracranica (RM) consente l'acquisizione di una diagnosi etiologica.

INTRODUZIONE

Lo stato di male epilettico (SE) è definito attualmente come un'attività convulsiva di durata superiore a 5 minuti o come due o più crisi convulsive tra le quali il paziente non riacquista completamente la coscienza. Va distinto dalle crisi a grappolo (CS), caratterizzate da due o più crisi convulsive che insorgono nelle 24 ore, intervallate da periodi di pieno recupero della coscienza¹. Quando le crisi a grappolo diventano particolarmente frequenti, sono comunque considerate, da un punto di vista terapeutico, alla stessa stregua dello stato di male epilettico.

Stato di male epilettico e crisi a grappolo gravi costituiscono sempre una emergenza clinica ed il loro riconoscimento e trattamento deve essere tempestivo. Un ritardato o non corretto trattamento può essere causa di danni cerebrali permanenti o di morte per conseguenze sistemiche importanti².

In Medicina Veterinaria non esistono linee guida di trattamento basate su evidenze scientifiche consolidate. Tuttavia è identificabile un approccio terapeutico sufficientemente condiviso dalla comunità scientifica veterinaria, che ha avuto una evoluzione farmacologica significativa nel corso degli anni. Alcuni farmaci usati e consigliati per decenni, sono stati abbandonati a favore di altri più maneggevoli e sicuri.

Scopo della presente trattazione è fornire le informa-

zioni utili per un corretto approccio clinico allo SE ed indicare uno schema terapeutico razionale e applicabile nella pratica clinica neurologica.

Perché lo SE è un'emergenza neurologica

Spesso le crisi convulsive sono eventi singoli, autolimitanti ed hanno durata di pochi minuti. Alla base della comparsa di uno SE c'è un difetto dei meccanismi che di solito determinano la cessazione della crisi. Sebbene essi siano molteplici, il fenomeno può essere sintetizzato in una eccessiva attività dei neurotrasmettitori eccitatori o una inefficace attività inibitoria. In particolare, se la crisi convulsiva è prolungata si verifica una alterata funzionalità dei recettori del GABA, principale neurotrasmettitore inibitorio. Vengono attivati i recettori N-methyl-D-aspartato (NMDA) ed aumenta la concentrazione di glutammato, amminoacido eccitatorio. Il glutammato provoca nei recettori NMDA l'apertura dei canali per gli ioni calcio; questi ultimi entrano nei neuroni causando reazioni a cascata con accumulo intracellulare di sostanze neurotossiche e conseguente morte cellulare. Ci sono aree cerebrali più sensibili di altre agli effetti dello SE, come ippocampo ed amigdala; in modelli animali è stata dimostrata la grande concentrazione di recettori per il glutammato in particolari regioni dell'ippocampo, che sono quelle maggiormente danneggiate durante lo SE. Il danno neuronale si sostanzia in gliosi, perdita neuronale e necrosi,

riorganizzazione dei circuiti sinaptici, alterata distribuzione dei canali ionici e dei recettori neurotrasmettitoriali. Tali modificazioni possono avvenire nonostante venga mantenuto un adeguato supporto metabolico^{3,4}. In fasi avanzate, comunque, si assiste anche ad una incapacità di far fronte all'aumentato fabbisogno metabolico causato dall'attività parossistica ed il danno neuronale viene aggravato dalla carenza di apporto energetico. Alterazioni sistemiche come ipertermia, ipossia e ipotensione contribuiscono ulteriormente al danno neuronale. In uno studio con modello animale è stato inoltre dimostrato che lo SE aumenta significativamente l'espressione della P-glicoproteina (Pgp) a livello di ippocampo e corteccia piriforme. Tale proteina sembra favorire la refrattarietà ai trattamenti farmacologici^{5,6}.

Lo stato di male epilettico, se non trattato efficacemente, può causare gravi lesioni cerebrali caratterizzate da gliosi, perdita neuronale e necrosi.

Perché lo SE è un'emergenza medica

Negli stadi iniziali dello stato di male, si assiste ad un massivo rilascio di catecolamine che esita in ipertensione sistemica, tachicardia, aumento di predisposizione ad aritmie cardiache. Si ha inoltre aumento delle secrezioni bronchiali e ipersalivazione, con possibile conseguente ipoventilazione. La contrazione muscolare parossistica e continuata provoca metabolismo anaerobio con sviluppo di acidosi lattica. Può inoltre verificarsi rottura miofibrillare con successiva mioglobinuria. A livello cerebrale c'è aumento di domanda metabolica in risposta alla quale aumenta il flusso ematico cerebrale. In una fase successiva (dopo la prima mezz'ora) si instaura ipossia da ipoventilazione e acidosi respiratoria e metabolica. Tale alterazione dell'omeostasi può esitare in ipotensione, coagulazione intravasale disseminata e insufficienza multi-organo. Il flusso ematico cerebrale diminuisce e non riesce più a supportare l'aumentata richiesta metabolica. Si aggrava quindi il danno cerebrale^{7,8,9}.

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione classica è costituita da pazienti con alterato stato di coscienza e in preda a convulsioni di tipo tonico-clonico generalizzato. Può capitare tuttavia di avere crisi parziali focali continue, espressioni anch'esse di uno stato di male. In particolare, spesso il paziente in corso di trattamento cessa di manifestare contrazioni muscolari generalizzate, ma persiste nell'evidenziare attività focale caratterizzata da contrazioni di alcuni gruppi muscolari. In questa evenienza è ancora presente attività parossistica e lo SE non può considerarsi superato.

Nell'uomo è ben conosciuto uno stato di male non convulsivo caratterizzato da alterazioni elettroencefalografiche non associate a parossismo muscolare. L'uso sporadico dell'elettroencefalografia (EEG) negli animali non ne ha consentito l'evidenziazione¹⁰, tuttavia non è possibile escluderlo completamente in animali con alterazione dello stato di coscienza in assenza di attività tonico-clonica muscolare.

La diagnosi clinica di paziente in stato di male può essere quindi meno scontata di quanto possa sembrare, in particolare in animali ricevuti dopo un trattamento farmacologico empirico casalingo.

Solo un uso più sistematico dell'elettroencefalografia potrebbe risolvere in maniera obiettiva il quesito clinico. Al momento attuale solo una attenta indagine clinica può essere di aiuto. In particolare, è opinione dell'autore che un paziente possa essere ragionevolmente uscito dall'episodio parossistico quando non sono presenti contrazioni muscolari anche focali e quando si è verificato un pieno recupero della coscienza.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Lo SE può manifestarsi in animali affetti da epilessia primaria, secondaria (per patologie strutturali encefaliche) o crisi reattive (per patologie metaboliche o tossiche). (Tabella 1)

Cause di stato di male epilettico
Epilessia idiopatica
Epilessia sintomatica (cause degenerative, anomalie congenite, neoplastiche, infettivo - infiammatorie, traumatiche, vascolari)
Epilessia reattiva (cause metaboliche-encefalopatia epatica, ipoglicemia, ipocalcemia, squilibri elettrolitici; cause tossiche- organofosfati, metaldeide tra i più frequenti)
Altre cause: basse concentrazioni di farmaco anticonvulsivante

Tabella 1 Cause di stato di male epilettico

L'incidenza riportata in letteratura dello SE in pazienti affetti da epilessia primaria è molto varia (2.5- 59%). Alcune razze sembrano essere maggiormente predisposte (Pastore Tedesco, Boxer). Secondo l'esperienza dell'autore altre razze meno diffuse e conosciute a livello internazionale (Cane Corso, Gran San Bernardo) hanno una incidenza significativa.

Spesso l'insorgenza di stato di male in soggetti in terapia antiepilettica cronica è causata da improvvisi ab-

Lo SE può manifestarsi in animali affetti da epilessia primaria, secondaria (per patologie strutturali encefaliche) o da crisi reattive (per patologie metaboliche o tossiche).

bassamenti del dosaggio dei farmaci o da cambiamenti di terapia non efficaci. Lo stato di male può insorgere come prima manifestazione di epilessia, non preceduto da alcuna crisi singola.

Nell'epilessia secondaria a patologie intracraniche (malformazioni, neoplasie, encefaliti etc) l'incidenza di SE è significativamente alta (35-39%).

Cause metaboliche o tossiche costituiscono il 6-22% delle cause di SE.

In considerazione di questi dati, è importante sottolineare che ogni paziente presentato in stato di male deve ricevere, oltre ad un idoneo trattamento d'urgenza, anche un approccio diagnostico completo atto ad evidenziare l'etiologia alla base della manifestazione clinica^{11,12,13,14,15,16}.

APPROCCIO AL PAZIENTE, DIAGNOSI, TRATTAMENTO

La strategia di approccio al paziente in stato di male deve mirare a risolvere i seguenti problemi clinici:

- Far cessare l'attività convulsiva.
- Stabilizzare il paziente da un punto di vista sistemico
- Cercare di individuare la causa responsabile dell'insorgenza di SE.

Anche se la risoluzione di tali problemi deve essere affrontata nel più breve tempo possibile e quindi tutte le procedure vanno effettuate quasi contemporaneamente, occorre comunque stabilire alcune priorità e soprattutto un iter procedurale razionale e rapido (Tabella 2). Mentre si riceve il paziente, va brevemente raccolta

L'approccio al paziente deve:

- Far cessare l'attività convulsiva.
- Stabilizzare il paziente da un punto di vista sistemico.
- Individuare la causa responsabile dello SE.

Approccio al paziente con stato di male epilettico COSA FARE
Raccogliere l'anamnesi
Pervietà vie aeree, efficacia respiro e circolo
Somministrare ossigeno
Acquisire accesso venoso e iniziare fluidoterapia
TERAPIA ANTICONVULSIVANTE D'ATTACCO
Eseguire emogasanalisi, esame ematobiochimico, esame delle urine, dosaggio farmaci antiepilettici
Monitoraggio clinico, ECG, respiro, pulsio-ossimetria, EtCo2, temperatura, pressione arteriosa
EEG (se disponibile)
RM
Esame LCR

Tabella 2 Approccio al paziente con stato di male epilettico: procedure cliniche da mettere in atto

l'anamnesi. Essa è volta a capire se il paziente è un epilettico in terapia oppure manifesta crisi per la prima volta, se c'è stato un episodio di trauma o potenziale esposizione a tossici, se sono stati evidenziati altri segni clinici prima della crisi, se sono già stati somministrati farmaci.

Occorre immediatamente verificare pervietà delle vie aeree, efficacia del respiro e del circolo. In prima istanza sarà sufficiente effettuarlo valutando le mucose, polso e il tempo di riempimento capillare. In caso di eccessive secrezioni nelle vie respiratorie superiori, occorrerà aspirarle. In caso di dubbi sull'ossigenazione del paziente, occorrerà immediatamente somministrare ossigeno tramite maschera, compatibilmente con le manualità possibili in un animale in stato convulsivo.

Va inoltre immediatamente acquisito un accesso venoso che consentirà di somministrare con prontezza farmaci anticonvulsivi, effettuare un prelievo di sangue per ulteriori indagini, instaurare una fluidoterapia.

Va quindi iniziata immediatamente la terapia anticonvulsivante (vedi paragrafo successivo) per bloccare il fenomeno parossistico. Indipendentemente dalla causa scatenante, è necessario infatti sedare il paziente al fine di evitare i danni provocati dallo stato convulsivo stesso, sia a livello neuronale che sistemico.

Ottenuta la sedazione del paziente e quindi la possibilità di effettuare maggiori manualità su di esso, occorrerà acquisire ulteriori informazioni sul suo stato metabolico al fine di instaurare idonee terapie per ottenere una completa stabilizzazione e approfondire gli aspetti diagnostici per cercare di determinare l'etiologia dello stato di male.

In particolare si eseguiranno emogas-analisi seriali, un profilo ematochimico completo e un esame delle urine. Una particolare attenzione andrà posta sullo stato acido-base del paziente (spesso in corso di SE è presente acidosi respiratoria e metabolica), sullo stato di ossigenazione (PaO₂, PaCO₂), sulla valutazione elettrolitica con particolare riferimento a calcemia, sodiemia, potassiemia e sullo stato della glicemia. Andrà inoltre effettuato un monitoraggio elettrocardiografico continuo. In caso di SE prolungato il miocardio può infatti subire insulti ipossici con sviluppo di aritmie.

La valutazione delle alterazioni presenti nel profilo ematochimico andrà compiuta attentamente al fine di distinguere le alterazioni primarie, potenzialmente responsabili dello stato di male (es. insufficienza epatica), da quelle causate secondariamente dallo stato di male stesso. Tra queste si cita l'innalzamento degli enzimi muscolari (CK, LDH) dovuto alle contrazioni tonico-cloniche prolungate e l'innalzamento delle transaminasi legato ad ipossia epatica. In animali già in terapia antiepilettica cronica, andrà considerato, nel profilo

ematochimico, anche un dosaggio dei farmaci anti-convulsivi. Tale dato risulta essenziale per un aggiustamento della terapia già a partire dal momento del trattamento dello stato di male^{8,9}.

I farmaci di primo approccio devono avere rapidità di effetto, efficacia, semplice somministrazione e buona maneggevolezza.

Terapia anticonvulsiva in urgenza (Figura 1)

Appena stabilito un accesso venoso devono essere somministrati farmaci per ottenere la cessazione dello stato convulsivo parossistico. Le caratteristiche dei farmaci di elezione per un primo approccio terapeutico (fase 1a) devono includere rapidità di effetto, efficacia, semplice somministrazione e buona maneggevolezza. Le benzodiazepine (Diazepam, Midazolam) soddisfano sufficientemente tali requisiti. Hanno comunque breve durata di azione e devono essere sempre affiancate da altri farmaci (Fenobarbitale, Levetiracetam, Potassio Bromuro) a più lunga durata di azione e che pongano le basi per un controllo cronico delle crisi (fase 1b). L'utilizzo di farmaci anestetici (Propofol, anestesia inalatoria) deve essere riservato ad una eventuale fase successiva (fase 2), in caso di pazienti

non rispondenti alle benzodiazepine (stato epilettico refrattario). L'utilizzo di tali farmaci anestetici come primo approccio, sebbene adottato in alcune istituzioni, è sconsigliato. La loro maneggevolezza è infatti inferiore e il loro uso deve essere effettuato in situazioni di stretto monitoraggio, in unità di terapia intensiva e solo in pazienti refrattari ai trattamenti più semplici.

Come regola generale è bene ricordare che pazienti in stato di male, con anamnesi di terapia cronica con Fenobarbitale, richiedono un approccio con dosaggi di farmaci superiore, a causa dell'induzione enzimatica generata dal Fenobarbitale e quindi dall'incremento di metabolizzazione dei farmaci stessi.

I pazienti in stato di male, con anamnesi di terapia cronica con Fenobarbitale, richiedono un approccio con dosi di farmaco superiori, a causa dell'induzione enzimatica provocata dal barbiturico.

Fase 1a- Somministrazione di benzodiazepine

Le benzodiazepine devono la loro azione antiepilettica ad un potenziamento dell'azione del GABA a livello pre e post-sinaptico. Ciò determina una iperpolarizzazione neuronale dovuta all'entrata di ioni cloro all'interno dei neuroni. Il farmaco più usato è il Diazepam somministrato per via endovenosa in bolo al dosaggio di 0.5-1 mg/kg in soggetti non in terapia cronica con Fenobarbitale e a 2 mg/kg in pazienti sottoposti a tale terapia. Raggiunge il picco di concentrazione plasmatica in due minuti ed ha una emivita di 3.2 ore, anche se l'emivita dei suoi metaboliti (oxazepam) raggiunge le 5 ore. Se non è efficace il primo bolo, se ne può somministrare un secondo allo stesso dosaggio. Tuttavia, se anche questo ulteriore tentativo non ha successo nel sedare lo stato convulsivo, si deve passare alla fase 2, evitando di insistere in ulteriori somministrazioni.

In caso non sia possibile un accesso venoso, si può considerare la somministrazione di Diazepam per via rettale agli stessi dosaggi suggeriti per la somministrazione endovenosa. Tale via garantisce un adeguato assorbimento con un picco di concentrazione plasmatica in 10 minuti (20 minuti in pazienti in terapia con Fenobarbitale). Esistono in commercio microclismi a base di Diazepam (5 o 10 mg/microclisma) ad uso umano pediatrico, utilizzabili anche nel cane. Anche la via di somministrazione intranasale può essere utilizzata, tuttavia la tecnica non è, allo stato attuale, standardizzata ed è quindi meno consigliabile. Il Diazepam non va mai somministrato per via intramuscolare poiché l'assorbimento non è adeguato.

L'utilizzo di Midazolam (0.066-0.22 mg/kg) è una possibile alternativa al Diazepam. Non esistono studi che

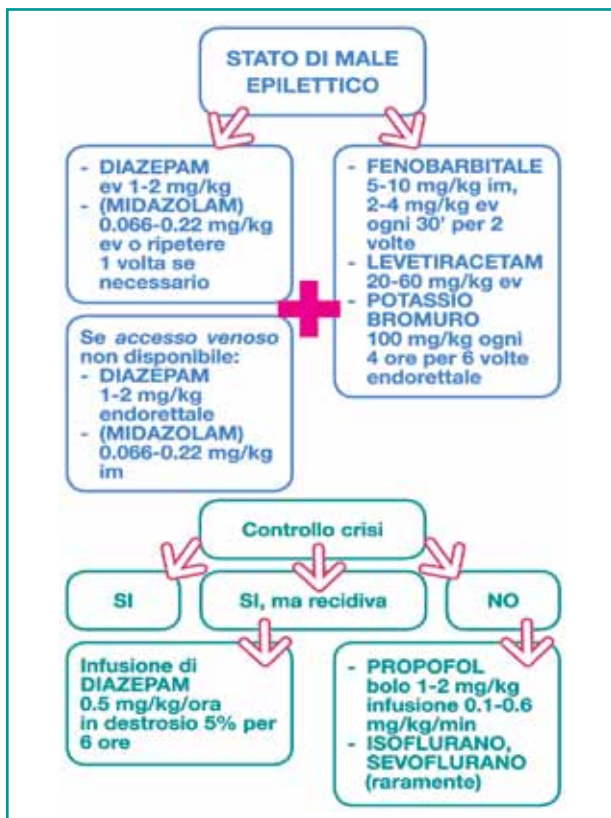


Figura 1 Algoritmo per il trattamento farmacologico dello stato di male epilettico.

dimostrano maggior efficacia del Midazolam rispetto al Diazepam, anche se alcuni autori la ipotizzano. Il Midazolam raggiunge rapidamente il picco di concentrazione plasmatica e ha una breve emivita. Può essere somministrato sia per via venosa che intramuscolare. Il buon assorbimento per via intramuscolare (picco ematico in 15 minuti) rappresenta forse il dato più interessante e ne consiglia l'uso in pazienti in cui non sia possibile l'accesso venoso immediato^{8,9,17,18,19,20}.

Fase 1b- Fenobarbitale, Levetiracetam, Potassio Bromuro

L'utilizzo di un farmaco a più lunga durata di azione rispetto alle benzodiazepine ha il duplice scopo di potenziarne l'azione durante la fase iperacuta e di garantire un controllo delle crisi nel tempo.

Il Fenobarbitale agisce potenziando l'attività inibitoria pre e post sinaptica del GABA. Impiega molto tempo a distribuirsi nel SNC (circa 30 minuti) ed ha una emivita molto lunga (50-70 ore circa). Può essere somministrato per via intramuscolare al dosaggio di 5 mg/kg in pazienti non in terapia cronica e a 10 mg/kg in pazienti già in terapia cronica con lo stesso farmaco. La somministrazione va ripetuta dopo 12 ore. In caso di pazienti in terapia cronica con Fenobarbitale e fenobarbitalemia elevata (superiore a 30 µg/dl) è consigliabile non utilizzare il farmaco a favore del Levetiracetam o del Potassio Bromuro.

In caso di controllo non completo delle crisi da parte delle benzodiazepine può essere considerata una somministrazione endovenosa al dosaggio di 2-4 mg/kg. La somministrazione endovenosa può comunque essere associata a depressione respiratoria, ipotensione e sedazione, quindi presuppone un monitoraggio continuo del paziente. Tali effetti collaterali non si manifestano con somministrazione intramuscolare^{8,9,17}.

Se la somministrazione di Fenobarbitale è controindicata (patologia epatica, soggetto già in terapia cronica con fenobarbitalemia alta), è consigliato l'utilizzo di Levetiracetam. Il meccanismo d'azione non è ben conosciuto. Si sa che si lega ad una vescicola sinaptica e sembra modificare l'esocitosi calcio-dipendente dei neurotrasmettitori. Ha un'emivita plasmatica di 3-4 ore ma sembra mantenga concentrazioni alte nel SNC per più lungo tempo. In un recente studio è stata dimostrata la sua efficacia nel trattamento dello SE quando associato a benzodiazepine. Il dosaggio è di 20-60 mg/kg ev con dosaggi superiori riservati a pazienti già in terapia cronica con Fenobarbitale. La somministrazione va ripetuta ogni 8 ore^{20,21,22}.

Sempre in caso di controindicazione all'uso di Fenobarbitale e nell'indisponibilità del Levetiracetam, può essere indicata la somministrazione di Potassio Bromuro per via endorettale. Il dosaggio di carico prevede una dose totale di Potassio Bromuro liquido di 600 mg/kg in 24 ore. La dose viene frazionata in dosi di 100 mg/kg ogni

4 ore per 6 volte. Effetti collaterali minori sono rappresentati da sedazione e diarrea transitoria²³.

Recidiva delle crisi

In caso di risposta ai boli iniziali di Diazepam ma con recidiva delle crisi prima che l'azione degli altri farmaci antiepilettici (Fenobarbitale, Levetiracetam) abbia avuto efficacia, si può somministrare Diazepam in infusione continua (CRI) al dosaggio di 0.5 mg/kg/ora, diluito in soluzione di destrosio al 5%. Il Diazepam tende ad aderire ai deflussori in polivinile. Il set di somministrazione va quindi cambiato ogni 2 ore per evitare tale evenienza. È consigliabile mantenere l'infusione continua per 6 ore.

Il Diazepam può essere somministrato per infusione continua (0.5 mg/kg/ora) in caso di recidive dopo una completa efficacia del bolo iniziale.

Fase 2- Stato epilettico refrattario (SER)

Se il paziente non risponde all'uso di benzodiazepine in associazione a Fenobarbitale o Levetiracetam, deve essere considerato refrattario e va trattato con farmaci anestetici. L'utilizzo di barbiturici a media e breve durata di azione come Pentobarbitale e Tiopentale dovrebbe essere considerata, secondo gli autori, metodica obsoleta e non più usata. Il farmaco di elezione, al momento attuale, dovrebbe essere considerato il Propofol. Ha azione antiepilettica oltreché anestetica, agendo con attività GABA-agonista. Diminuisce inoltre l'attività metabolica cerebrale e ha azione positiva sulla pressione intracranica. Va usato con un bolo iniziale di 1-2 mg/kg somministrato lentamente per evitare apnea e seguito da CRI al dosaggio di 0.1-0.6 mg/kg/minuto.

L'effetto collaterale più frequente è rappresentato da depressione respiratoria fino all'apnea. Il farmaco può inoltre avere effetti di depressione cardiovascolare. Il paziente sottoposto a terapia con Propofol deve essere quindi assistito da un punto di vista respiratorio e intubato se necessario.

Nel gatto un'infusione prolungata può provocare un danno ossidativo ai globuli rossi (formazione di corpi di Heinz)^{23,24}.

Il trattamento dello stato epilettico refrattario per le sue complicanze metaboliche e per i farmaci utilizzati deve essere effettuato solo in unità di terapia intensiva. Un completo monitoraggio respiratorio, cardiaco e

I pazienti che non rispondono ai farmaci previsti nella fase 1a e 1b, devono essere considerati refrattari e vanno trattati con farmaci anestetici. Il farmaco di elezione è il Propofol.

metabolico deve essere garantito. Le competenze professionali coinvolte nel trattamento dello SER devono essere di tipo neurologico, internistico e anestesiológico.

Ogni 4 ore va diminuito il dosaggio di Propofol per verificare se le crisi sono controllate. Occorre una attenta valutazione neurologica per distinguere la persistenza dello stato parossistico da movimenti clonici saltuariamente presenti al risveglio dal Propofol. Un monitoraggio elettroencefalografico sarebbe a tal fine auspicabile.

Qualora le crisi non siano adeguatamente controllate, in casi molto particolari, si può ricorrere all'anestesia inalatoria con Isoflurano o Sevoflurano, con stretto monitoraggio anestesiológico e ventilazione meccanica. Nella maggioranza dei casi l'utilizzo del Propofol si rivela più adeguato e maneggevole e deve quindi essere il farmaco di scelta per il trattamento dello SER. L'utilizzo di Ketamina, al dosaggio di 5 mg/kg ev in bolo seguito da CRI con 5 mg/kg/ora, è stato documentato in un caso con risultati positivi. La Ketamina antagonizza i recettori NMDA, implicati nel mantenimento e nell'autoperpetuarsi dello stato di male epilettico. Esercita inoltre un effetto neuroprotettivo inibendo la tossicità da mediatori eccitatori mediata dallo stesso NMDA. Il farmaco sarebbe quindi utile negli stati di male particolarmente prolungati per bloccare i meccanismi di autoperpetuazione dello stato parossistico. I dati clinici a disposizione sono comunque ancora troppo scarsi per considerare la Ketamina nel bagaglio dei farmaci da utilizzare nel trattamento dello SER^{8,9,20,25}.

Valutazione della conclusione dell'episodio parossistico

La valutazione della conclusione dell'episodio convulsivo parossistico e quindi della raggiunta completa efficacia della terapia di attacco dovrebbe essere acquisita con un monitoraggio elettroencefalografico. Nel paziente farmacologicamente sedato può infatti persistere attività elettrica parossistica anche in assenza di manifestazioni tonico-cloniche. Solo recentemente in medicina veterinaria l'elettroencefalografia ha avuto alcune applicazioni cliniche in istituzioni specializzate, tuttavia la metodica è ancora lontana da una standardizzazione per un uso routinario.

Quindi, la valutazione del paziente è ancora affidata alla clinica. I criteri clinici in base ai quali si può ragionevolmente ipotizzare la fine dello SE sono costituiti dall'assenza di contrazioni parossistiche muscolari, anche focali, assenza di rigidità muscolare,

Lo stato epilettico può considerarsi concluso quando cessano le contrazioni parossistiche muscolari, anche focali, non c'è rigidità muscolare, lo stato di coscienza è recuperato, non è presente scialorrea o altre manifestazioni di attivazione del sistema nervoso autonomo.

graduale e completo recupero dello stato di coscienza, assenza di scialorrea o altre manifestazioni di attivazione del sistema nervoso autonomo.

Trattamento a casa dello stato di male epilettico

Lo stato di male epilettico richiede sempre un ricovero del paziente in ospedale e un trattamento in unità di terapia intensiva. Tuttavia in alcuni pazienti che hanno già sviluppato più episodi di SE e che hanno frequenti crisi a grappolo importanti, il proprietario può imparare a gestire la primissima fase di intervento farmacológico. L'approccio più semplice ed efficace è la somministrazione intrarettale di Diazepam al dosaggio di 1 mg/kg. Il farmaco va somministrato in caso di crisi convulsiva di lunga durata (4, 5 minuti) o dopo la seconda crisi di un grappolo. Il proprietario dovrebbe essere sempre fornito di alcuni microclismi di Diazepam pronti all'uso. Deve comunque avere ben chiaro che in caso di mancata rapida cessazione delle crisi, il paziente va immediatamente ricoverato in ospedale^{8,18,19}.

Diagnosi definitiva e terapia etiologica

Già durante le procedure farmacologiche di sedazione o subito dopo aver ottenuto la conclusione dello stato parossistico, si deve cercare di acquisire la diagnosi etiologica ed istituire una idonea terapia quando possibile. I risultati degli esami emogas-analitici ed ematobiochimici permettono di identificare problematiche metaboliche cui porre rimedio perché responsabili del mantenimento dello stato parossistico. Eventuali stati di ipoglicemia, ipocalcemia, alterazioni elettrolitiche devono essere corretti immediatamente.

L'evidenza di insufficienza epatica o di sospetto di shunt porto-sistemico indirizza verso opportune ul-

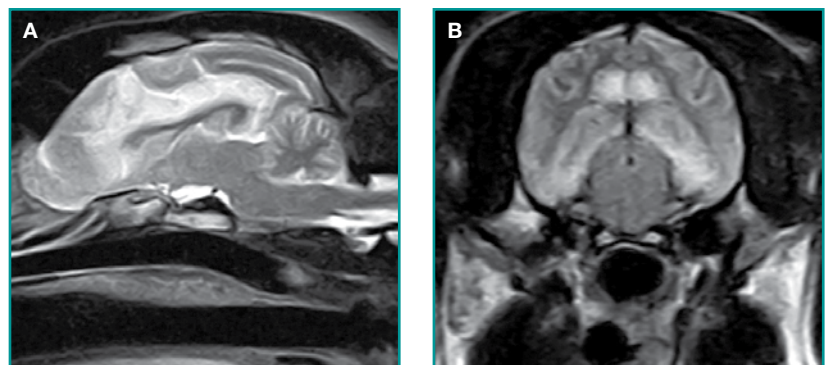


Figura 2 Risonanza magnetica; cranio di meticcio reduce da stato di male epilettico. Immagini T2 pesate sul piano sagittale (a) e trasverso (b). Si noti la diffusa iperintensità a carico delle strutture dell'ippocampo. Danno secondario a stato di male.

La metodica di scelta per diagnosticare lesioni intracraniche è costituita dalla Risonanza Magnetica (RM), più sensibile della Tomografia Computerizzata (TC) nell'evidenziare lesioni cerebrali potenziali causa di SE.

teriori indagini strumentali (Eco e TC addominale) e permette una scelta di farmaci antiepilettici non soggetti a metabolismo epatico (Levetiracetam).

In caso di tossicosi esogene, diagnosticate in base all'anamnesi e alla clinica, deve essere considerata l'opportunità di eseguire una lavanda gastrica e deve essere somministrato l'antidoto specifico nei casi in cui sia disponibile. Un'analisi dettagliata di tipo diagnostico e terapeutico relativa alle singole tossicosi esula da questa trattazione.

In mancanza di evidenze di cause metaboliche o tossiche, deve essere presa in considerazione la potenziale presenza di una causa intracranica. È necessario quindi pianificare un esame di diagnostica per immagini avanzata utile per acquisire la presenza e la natura della lesione. La metodica di scelta è costituita dalla Risonanza Magnetica (RM), più sensibile della Tomografia Computerizzata (TC) nell'evi-

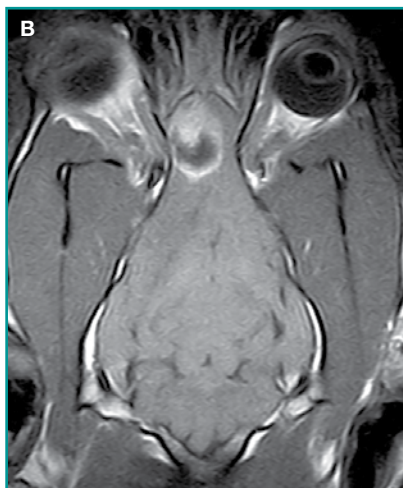
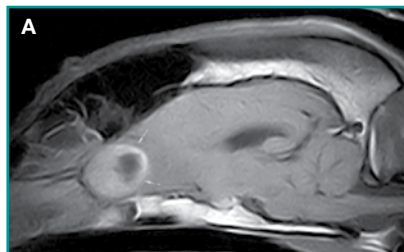


Figura 3 Risonanza magnetica di setter irlandese riferito per stato di male epilettico. Immagini T1 pesate dopo contrasto sul piano sagittale (a) e dorsale (b). Voluminosa neoplasia a carico del lobo olfattorio di dx. Il paziente non aveva altri segni neurologici.

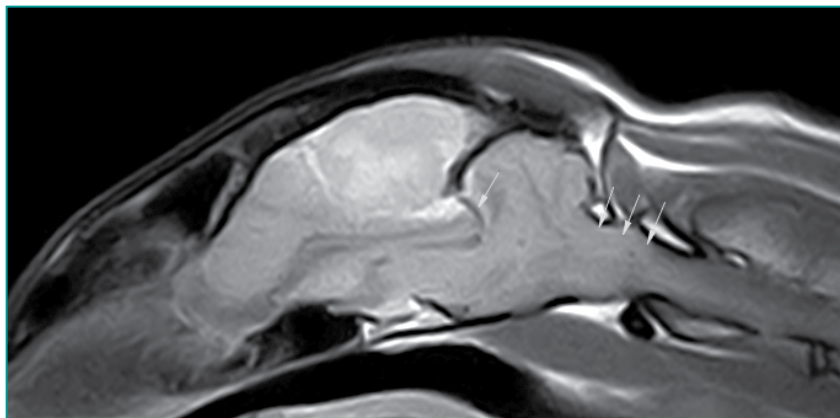


Figura 4 Risonanza magnetica; cranio di un gatto europeo riferito per stato di male epilettico. Immagine T1 pesata dopo contrasto sul piano sagittale. Voluminoso meningioma parietale con segni di ernia sub-occipitale e sub-tentoriale (freccette). In questo caso si rendono necessarie terapie antiedemigene, oltre alla terapia anticonvulsivante.

denziare lesioni cerebrali potenziali causa di SE. L'esecuzione dello studio RM viene di solito pianificata in una fase successiva al controllo farmacologico dello stato di male. Tuttavia, in caso di stato di male refrattario, può essere eseguito durante la fase II del trattamento, periodo in cui l'animale è profondamente sedato e può

quindi essere facilmente sottoposto all'esame, se l'apparecchiatura RM è disponibile nell'istituzione in cui l'animale è ricoverato. Lo scopo dell'esame RM è duplice: 1) Deve evidenziare patologie responsabili dello stato di male (anomalie congenite, encefaliti, neoplasie etc). 2) Deve consentire di verificare se lo stato di male stesso ha provocato lesioni cerebrali, soprattutto a livello ippocampale e temporale, zone particolarmente sensibili ai danni ipossici ed excito-tossici (Figura 2).

Se l'esame RM è eseguito dopo il completo controllo dello stato di male, deve essere sempre preceduto da una visita neurologica specialistica. Occorre tuttavia

ricordare che alcune lesioni focali, soprattutto di natura neoplastica, se localizzate a livello di lobi olfattori e prefrontali, zone funzionalmente silenti, possono coesistere con una visita completamente normale (Figura 3). In caso di evidenziazione di lesioni di sospetta natura infiammatoria, all'esame RM va fatta seguire un'analisi del liquido cefalorachidiano (LCR).

L'evidenza di gravi danni ippocampali, secondari allo stato di male, deve condurre alla formulazione di una prognosi più riservata e può dare indicazioni per eventuali terapie aggiuntive antiedemigene⁸.

Terapie aggiuntive durante lo stato di male

Non ci sono evidenze che lo SE provochi, di per sé, aumento della pressione intracranica. La somministrazione di steroidi, in particolare, potrebbe essere controindicata in quanto favorisce la formazione di acido lattico a livello cerebrale con aggravamento del danno neuronale. Una terapia antiedemigena va quindi intrapresa solo in presenza di lesioni primarie (es. neoplasie) che provochino edema cerebrale e aumento della pressione intracranica (Figura 4).

L'unica metodica che deve essere utilizzata, a prescindere dalla dia-

gnosi, è la somministrazione di ossigeno, necessaria sempre per ovviare ad ipossia non solo cerebrale ma anche sistemica.

Dal controllo dello stato di male alla terapia antiepilettica cronica

Negli stati di male epilettico secondari a tossicosi acute ed in alcune malattie metaboliche, non è solitamente necessario instaurare una terapia cronica, essendo sufficiente un controllo della malattia primaria.

In tutti gli altri casi (epilessia primaria, patologia secondaria strutturale) si deve passare dalla terapia di attacco atta a far cessare lo stato di male ad una terapia di mantenimento cronica. I farmaci e i dosaggi andranno scelti in base ai seguenti parametri: 1) Se il paziente è già in terapia cronica al momento dell'insorgere dello SE. 2) Valori del monitoraggio ematico dei farmaci. 3) Presenza di malattie metaboliche concomitanti (epatiche, renali). 4) Farmaci usati durante la fase 1b della terapia di attacco.

Considerata la complessità di trattamento di un paziente che ha subito uno stato di male epilettico e la sua riserva di prognosi, l'approccio alla terapia cronica dovrebbe essere sempre specialistico ed includere una competente valutazione di tutti i farmaci attualmente disponibili. Una trattazione dettagliata di questi aspetti esula dagli scopi della presente trattazione^{8,9,20,23,26}.

CONCLUSIONE

Lo stato di male epilettico è un'emergenza neurologica che necessita un approccio razionale e ben definito. Ogni ospedale veterinario dovrebbe avere un protocollo terapeutico, discusso e condiviso, da applicare senza indugi ogni qualvolta un paziente affetto da SE viene ricoverato. Lo stato epilettico refrattario deve essere trattato in unità di terapia intensiva con la presenza di competenze sia neurologiche che anestesilogiche.

PUNTI CHIAVE

- Lo stato di male epilettico (SE) è un'emergenza non solo neurologica, ma sistemica.
- Le benzodiazepine (Diazepam, Midazolam) devono costituire il primo approccio terapeutico.
- Alle benzodiazepine va associato un farmaco idoneo per il controllo delle crisi con più lunga durata di azione (Fenobarbitale, Levetiracetam, Potassio Bromuro).
- I farmaci ad azione anestetica (Propofol, anestesia inalatoria) devono essere riservati al trattamento dello stato di male epilettico refrattario (SER).

Status epilepticus: a clinical approach

Summary

Status Epilepticus is a medical emergency with neurological and systemic implications. The approach to the patient must have the aim to cease the convulsive activity, stabilize the patient from a systemic point of view, try to identify the cause. The first pharmacological action is the use of benzodiazepines (Diazepam, Midazolam) (Phase Ia). It's always advisable to associate a long-term anticonvulsant drug (Phenobarbital, Levetiracetam, Potassium Bromide) (Phase 1b). If this treatment does not work (Refractory Status Epilepticus) it is advisable to give drugs with anaesthetic properties (Propofol, inbalant anaesthesia). Treatment of refractory status epilepticus requires clinical monitoring in a intensive care unit. The evaluation of history, blood tests and advanced neuro-imaging (MRI) allows the acquisition of an etiologic diagnosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Mariani CL. Terminology and classification of seizures and epilepsy in veterinary patients. *Topics on Companion Animal Medicine*, 28: 34-41, 2013.
2. Huff JS, Fountain NB. Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. *Emergency Medicine Clinics of North America* 29: 1 – 13, 2011.
3. Lado FA, Laureta EC, Moshè SL. Seizure induced hippocampal damage in the mature and immature brain. *Epileptic disorders*, 4: 83 – 97, 2002.
4. Colciaghi F, Finardi A, Nobili P *et al.* Progressive brain damage, synaptic reorganisation and NMDA activation in a model of epileptogenic dysplasia. *PLoS One*, 2014.
5. Peckec A, Unkruer B, Stein V *et al.* Over – expression of P – glycoprotein in the canine brain following spontaneous status epilepticus. *Epilepsy Research* 83:144 – 151, 2009.

6. Volk H, Loescher W. Multidrug resistance in epilepsy: rats with drug-resistant seizures exhibit enhanced brain expression of P-glycoprotein compared with rats with drug responsive seizures. *Brain*, 128: 1358-68, 2005.
7. Cianfoni A, Caulo M, Cerase A *et al.* Seizure-induced brain lesions: a wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. *Eur J Radiol*. 82: 1964-72, 2013.
8. Platt S, Garosi L. Status Epilepticus. In: *Small Animal Neurological Emergencies*. Manson Publishing, 2012.
9. De Risio L, Platt S. Pathophysiology and management of status epilepticus. In: *Canine and feline epilepsy diagnosis and management*. CAB International, 2014.
10. Rayth K, Steinberg T, Fischer A *et al.* Continuous Electroencephalographic monitoring of status epilepticus in dogs and cats: 10 patients (2004 – 2005). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 20: 446 – 55, 2010.
11. Bateman SW, Parent JM. Clinical findings, treatment and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 152 cases (1990-1995). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 215 : 1463 – 8, 1998.
12. Monteiro R, Adams V, Keys D *et al.* Canine Idiopathic Epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *Journal of Small Animal Practice*. 53: 526 - 30, 2012.
13. Saito M, Muñana KR, Sharp NJ *et al.* Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990 – 1996). *Journal of American Veterinary Medical Association* 219: 618 – 23, 2001.
14. Zimmerman R, Hulsmeyer VI, Sauter Louis C *et al.* Status Epilepticus and Epileptic Seizures. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23: 970 – 76, 2009.
15. Platt S, Hagg M. Canine status epilepticus: a retrospective studies of 50 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 43: 151 – 53, 2002.
16. Jull P, De Risio L, Horton C *et al.* Effect of prolonged status epilepticus as a result of intoxication on epileptogenesis in a UK canine population. *Veterinary Record* 169: 361, 2011.
17. Thomas W. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 40: 161-79, 2010.
18. Platt S, Randell SC, Scott KC *et al.* Comparison of plasma benzodiazepine concentrations following intranasal and intravenous administration of diazepam to dogs. *American Journal of Veterinary Research* 61 : 651 – 4, 2000.
19. Podell M. The use of diazepam per rectum at home for the acute management of cluster seizures in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9: 68-74, 1995.
20. Patterson E. Status Epilepticus and cluster seizures. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 44 6:1103 – 1112, 2014.
21. Hardy BT, Patterson E, Cloyd JM. Double masked, placebo – controlled study of intravenous levetiracetam for the treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:334- 440, 2012.
22. Munana K, Thomas WB, Inzana KD *et al.* Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26: 341-348, 2012.
23. Dewey C. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Veterinary Clinics Small Animal Practice* 36: 1107 – 1127, 2006.
24. Steffen F, Grasmueck S. Propofol for treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders. *Journal of Small Animal Practice* 41: 496 – 9, 2000.
25. Serrano SD, Hughes D. Use of Ketamine for the management of refractory status epilepticus in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 20: 194 – 7, 2006.
26. Charalambous M, Brodbelt D, Holger V. Treatment in canine epilepsy – a systematic review. *Veterinary Research*, 10: 257, 2014.



 **A.N.M.V.I.**
ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI VETERINARI ITALIANI

RC PROFESSIONALE
Convenienza professionale ed economica nella Polizza ANMVI

**TUTELATI E TUTELA
IL TUO CLIENTE**

ADESSO È OBBLIGATORIA

Riferimenti legislativi: DL 138 del 13 agosto 2011; Legge n. 148 del 14 settembre 2011; D.P.R. 137/2012

www.rcprofessionale.org

Segreteria ANMVI: Tel. 0372/403536 - Fax 0372/403526 - E-mail: assicurazioni@anmvi.it