



Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Master di II livello in
"Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica"

UN CASO COMPLESSO DI CONVULSIONI NEONATALI INTRATTABILI IN UN QUADRO POLIMALFORMATIVO

AA 2012-2013

Candidata
Dott.ssa Serena Salomè

EMILIA

Nasce alla 34^a settimana di EG da TC urgente per alterazioni CTG

In anamnesi:

prima gravidanza

alla 32^a settimana riscontro di: edema prenasale con fronte lievemente sfuggente, micrognazia e microcefalia (parenchima cerebrale non valutabile)

CCS prenatali



Alla nascita:

dismorfismi facciali
suggestivi di
sequenza di Pierre Robin
(palatoschisi completa e
micrognazia con glossoptosi)



Apgar 2-5-7-8

—> CPAP con cannula di Mayo

—> TET e VM

peso 2380 g (50°-75°P)

lunghezza 44 cm (25°-50°P)

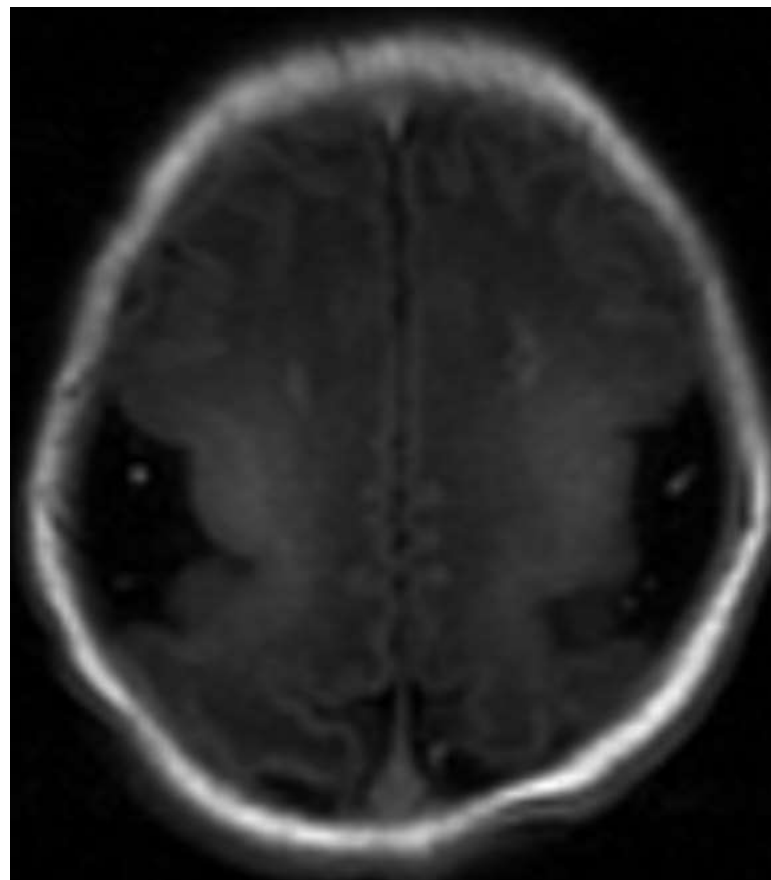
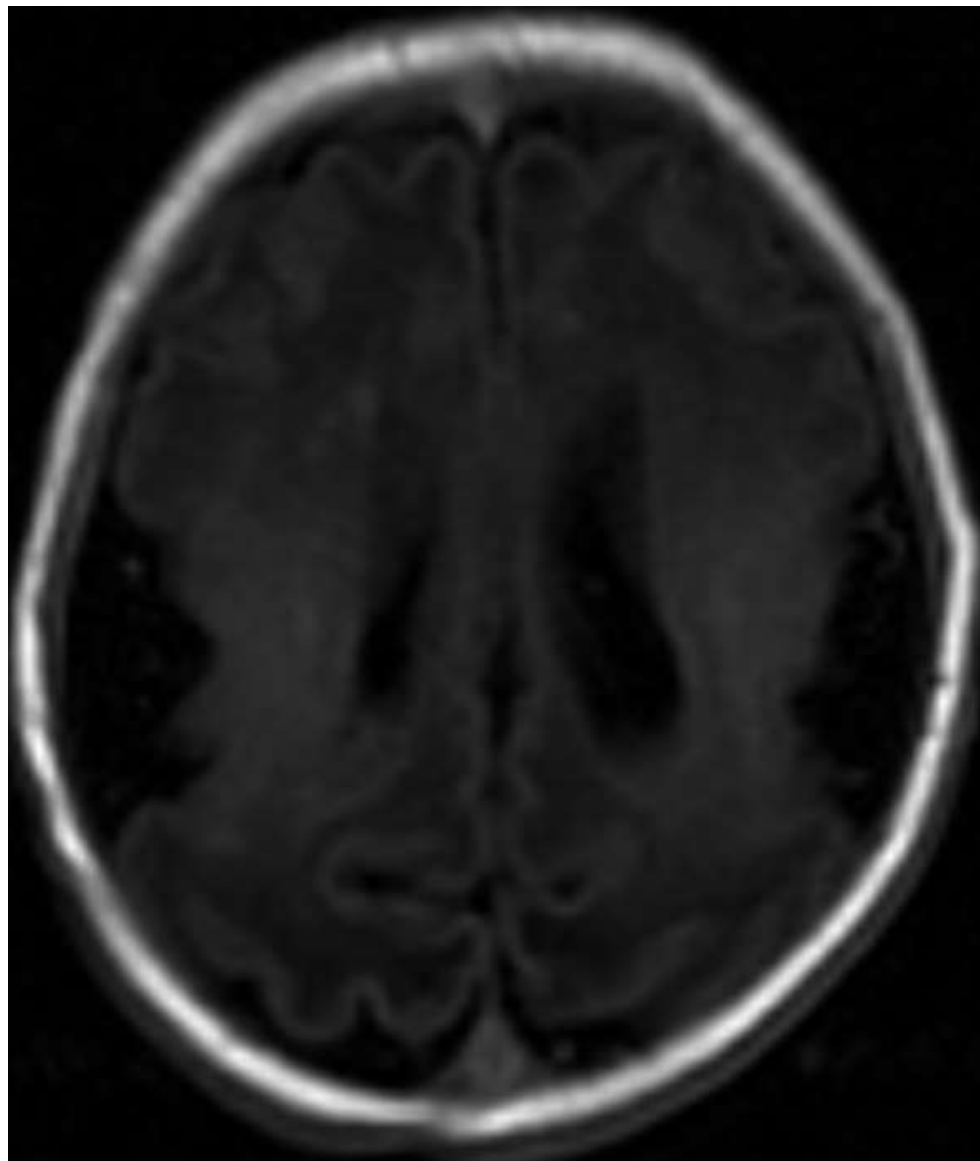
circonferenza cranica 31 cm (25°-50°P)

—> a 40 sett 32 cm (3°P)

Indagini strumentali

- Ecografia cerebrale in prima giornata: riduzione per numero e forma delle circonvoluzioni con evidente falda liquida tra parenchima e teca cranica in sede frontoparietale
- A 3 giorni di vita RM encefalo





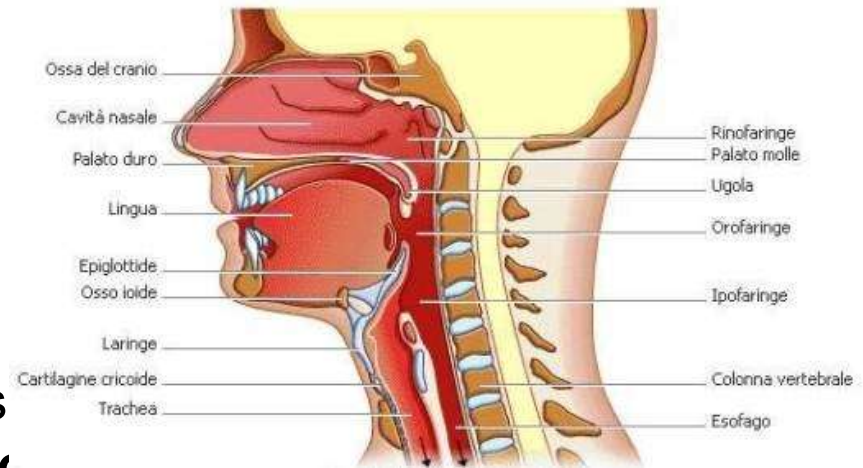
RM in terza giornata di vita

Esame eseguito mediante sequenze pesate in T1 e T2 acquisite su piani assiali, coronali e sagittali con tecnica spin-Echo, fast spin-Echo, Inversion Recovery, FLAIR e diffusione.

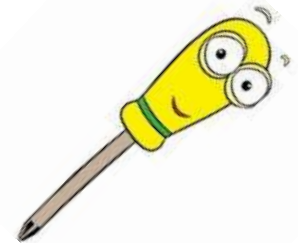
Nell'ambito di una **diffusa tendenza all'assottigliamento con appiannamento della corteccia di entrambi gli emisferi cerebrali di tipo lissencefalico**, in regione fronto-parietale rolandica bilaterale si apprezza un **ispessimento corticale di natura displasica** che appare ripiegata su se stessa e produce quindi la comparsa di una iniziale fessura bilaterale a contenuto liquorale dove si osservano vasi venosi ectasici. Nelle stesse sedi concomita una tenue iperintensità corticale in T1 ed una irregolare maldefinizione del passaggio sostanza grigia-sostanza bianca. Tale aspetto sembra compatibile con un'**anomalia di tipo pachigirico**. Poco riconoscibile risulta la normale mielinizzazione in corrispondenza della corona radiata e del centro semiovale. Si associa una dilatazione del sistema ventricolare e degli spazi subaracnoidei della base e delle convessità che prevale a livello di ambedue le valli silviane ed in corrispondenza dei settori ventricolari posteriori che assumono un aspetto colpocefalico. In questo contesto, l'allargamento delle scissure silviane potrebbe essere indicativa di uno scarso sviluppo della corteccia fronto-opercolare. Non si colgono ulteriori immagini riferibili a fenomeni malformativi o depositi calcifici in sede corticale. All'altezza della sostanza bianca anteriore disposta di ambo i lati si identificano alcune piccole aree puntiformi iperintense in T1, ipointense in T2 e dotate di una diffusività ristretta che si distribuiscono in prossimità dei corni anteriori, lungo il profilo esterno delle celle medie ed al di sopra dei tetti ventricolari e potrebbero riflettere una leucoencefalopatia periventricolare di moderata entità. In asse sono le strutture della linea mediana.

Quadro respiratorio

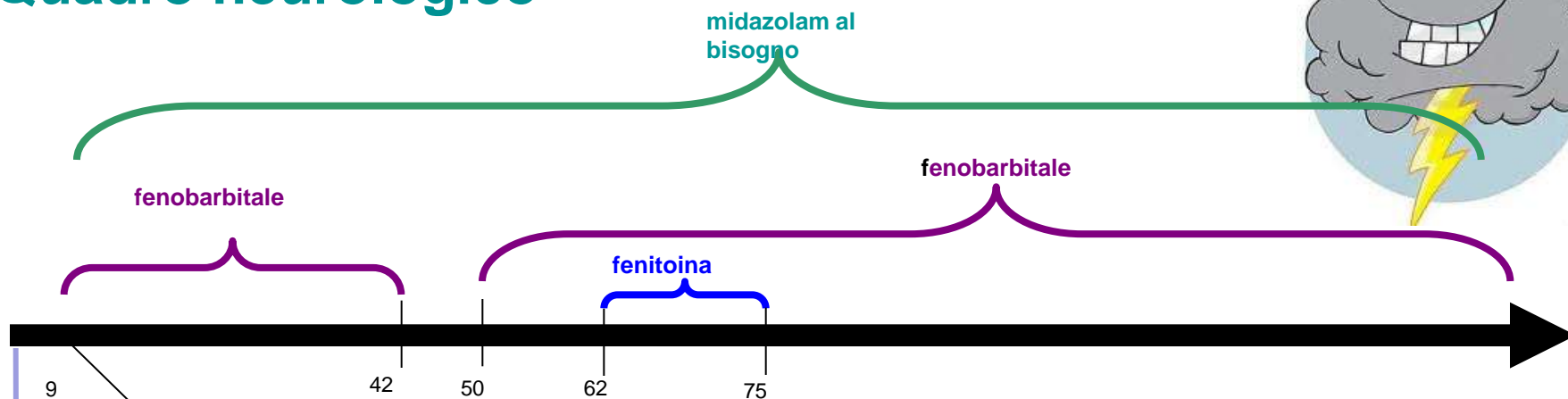
insufficienza respiratoria di tipo ostruttivo legata alla morfologia delle vie aeree superiori (confermata da video broncoscopia) —>
ventilazione meccanica



l'estubazione è stata pos
l'intervento di **distrazione osteomandibolare**
(in 33^a giornata)



Quadro neurologico



Episodi critici con componente vasomotoria, cianosi, clonie palpebrali, movimenti masticatori, clonie agli AASS, fino a movimenti distonici prevalenti arti superiori

ipotono grave generalizzato, scarsissimi movimenti spontanei quasi esclusivamente in flessione (AASS), contrazioni distoniche più evidenti agli AASS, dubbio aggancio visivo, ROT e Moro assenti

EEG seriati:

- 1) segni di sofferenza e segni irritativi bilaterali
- 2) anomalie di tipo parossistico ("prevalgono sequenze 4-5 c/s di basso voltaggio più evidenti a sinistra. Sull'emisfero destro punte e onde aguzze di medio voltaggio anche in breve sequenze")
- 3) 50° giorno: tracciato tipo "burst-suppression", tracciato gravemente alterato per la presenza di numerose anomalie parossistiche e disorganizzazione dell'attività elettrica di base

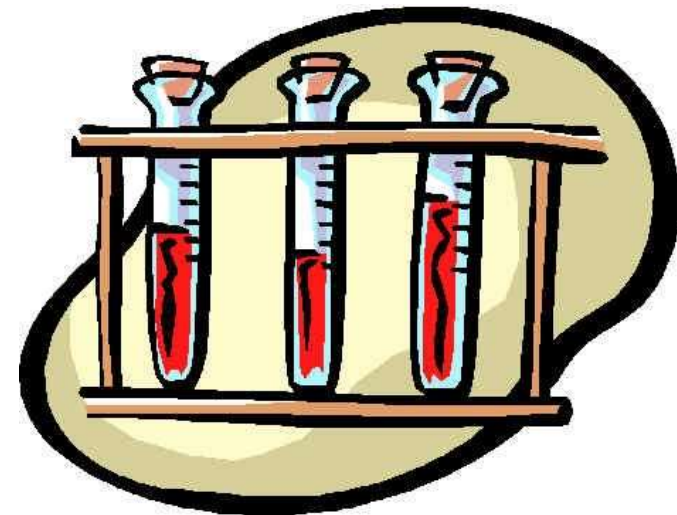
Indagini strumentali

- fondo oculare: nella norma
- ABR: assenti bilateralmente



Indagini di laboratorio

- Transitori segni di sofferenza perinatale (lieve aumento creatinina ed enzimi)
- Glicemia, funzionalità epatica (per i primi 3 mesi), assetto lipidico: normali
- pH, ammoniemia, acido lattico: normali
- funzione tiroidea, ADH: normali
- Screening metabolico allargato a Bologna e a Firenze: normale
- Vitamina B12: normale



Indagini genetiche



Associazione lissencefalia/pachigiria
+ Pierre Robin



Cariotipo costituzionale con FISH della
regione 17p13: 46 XX, femminile normale

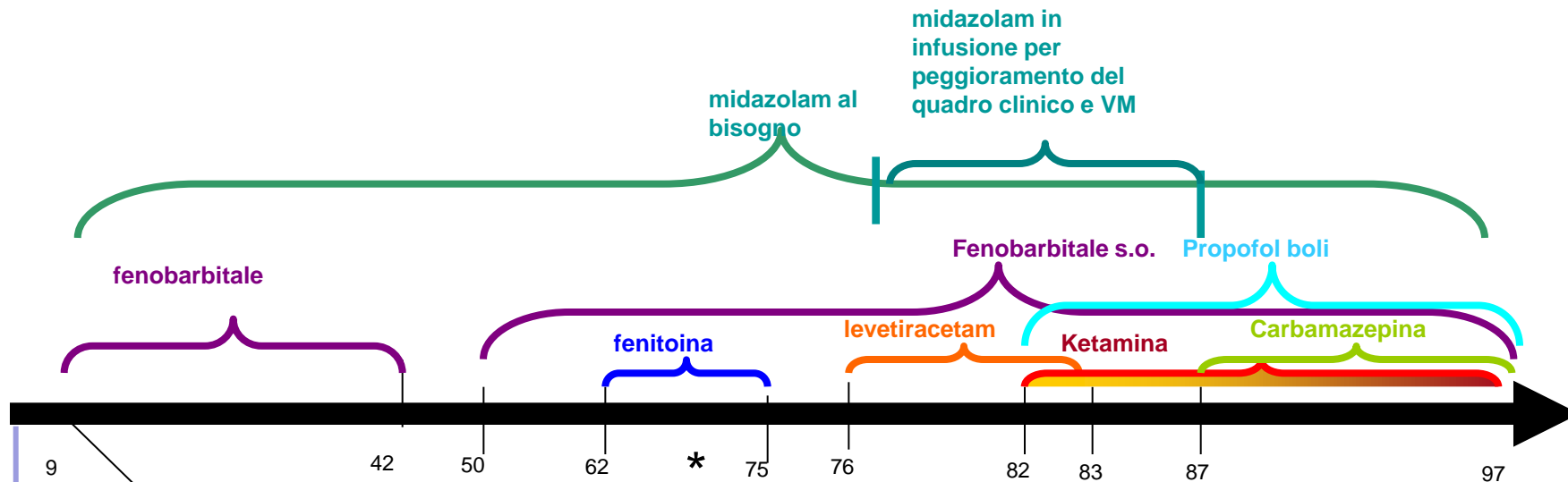
Array-CGH: non anomalie degne di nota

Sulla base dell'ipotesi neuroradiologica di Polimicrogria



Analisi molecolare geni per tubuline
(TUBB3, TUBB2B, TUBA1A): nella norma





Episodi critici con componente vasomotoria, cianosi, clonie palpebrali, movimenti masticatori, clonie agli AASS, fino a movimenti distonici prevalenti arti superiori

Scadimento delle condizioni generali, crisi resistenti, exitus

ipotono grave generalizzato, scarsissimi movimenti spontanei quasi esclusivamente in flessione (AASS), contrazioni distoniche più evidenti agli AASS, dubbio aggancio visivo, ROT e Moro assenti

RM encefalo a due mesi e mezzo:

“Rispetto a precedente esame si osserva un'ampliamento delle cavità ventricolari, in particolare della cella media del ventricolo laterale di sn. E' ora visibile un'evidente asimmetria cranioencefalica per parte posteriore sinistra meno espansa della dx.

Non sono più riconoscibili le piccole alterazioni di segnale della sostanza bianca profonda frontale bilaterale.

Non accentuazioni contrastografiche patologiche.”



Convulsioni neonatali - 1



Si verificano entro:

- 28 giorni di vita oppure
- entro 44 settimane post-concezionali nei nati pretermine

Incidenza 1-3.5/1.000 nati vivi

Più frequenti in EG e PN bassi

Volpe JJ (2008)

Convulsioni neonatali - 2



Cause:

- EII
- infarto cerebrale
- emorragia endocranica
- infezioni del SNC
- **malformazioni del SNC**
- disturbi metabolici acuti
- errori congeniti del metabolismo
- anomalie cromosomiche
- malattie neurodegenerative
- sospensione brusca di farmaci o droghe
- convulsioni neonatali benigne

eziologia	età di insorgenza	prognosi
EII	0-3 gg	variabile
disturbi metabolici acuti	≤ 3 gg	favorevole
cerebrovascolare	≤ 2 gg	sfavorevole
infezioni del SNC	1-2 gg	sfavorevole
difetti di sviluppo	≤1 mese	sfavorevole
convulsioni neonatali benigne	2-5 gg	favorevole

TABLE 2. Treatment of neonatal seizures

Treatment	Therapeutic targets/mechanism of action
Conventional	
Phenobarbital	Enhance GABA inhibition
Phenytoin	Inhibit voltage-dependent sodium channels
Benzodiazepines	Enhance GABA inhibition
Lidocaine	Inhibit voltage-dependent sodium channels
Pyridoxine	Co-factor for multiple enzymatic process for neurotransmitters
Off-label	
Levetiracetam	Interacts with synaptic vesicle protein (SV2A)
Topiramate	Multiple – modulation of AMPA, sodium, GABA channels Carbonic anhydrase inhibitor
Therapeutic hypothermia	Numerous potential mechanisms
Future therapies	
In clinical trials	
Bumetanide	Inhibits NKCC1 transporter
In preclinical development	
K ⁺ channel openers	Enhances activity of KCNQ2/3 type of K ⁺ channels
AMPA receptor blockers	Inhibits AMPA receptor-mediated excitation

AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; GABA, γ -aminobutyric acid.

Table 1. Convulsive status epilepticus algorithm

Stage	Management
Impending SE, <5 min	<p>Out-of-hospital Consider buccal midazolam or rectal diazepam.</p> <p>Benzodiazepines Lorazepam, 0.1 mg/kg IV (maximum, 5 mg) over 1 min. Diazepam, 0.2 mg/kg IV (maximum, 10 mg) over 1 min. Allow 5 minutes to determine whether seizure terminates. Give oxygen. Stabilize airway, respiration, and hemodynamics as needed. Obtain IV access. Check bedside gluc Begin EKG monitoring.</p>
Established SE, 5-10 min	<p>Repeat benzodiazepine administration. Administer fosphenytoin 30 mg/kg IV at 2-3 mg/kg/min (maximum, 150 mg/min), or phenytoin 30 mg/kg IV at mg/kg/min (maximum, 50 mg/min). If patient's age is <2 years, consider pyridoxine 100-mg IV push. Testing: Bedside glucose CBC Cultures BMP, Mg, Phos LFT Toxicology (serum, urine) AED levels PT, PTT Head CT Draw phenytoin level (10 min after infusion). Support airway, respiration, hemodynamics as needed. Continuous vital sign and EKG monitoring. Consult neurology service.</p>
Initial refractory SE	<p>If seizure continues 10 min after fosphenytoin infusion, then patient has refractory SE, regardless of time elapse Administer levetiracetam 20-30 mg/kg IV at 5 mg/kg/min (maximum, 3 g). If contraindication to levetiracetam and no specific concern regarding liver/metabolic disease, then administer valproate 20 mg/kg at 5 mg/kg/min.</p>
Later refractory SE	<p>If seizure continues 5 min after levetiracetam or valproate, administer phenobarbital 30 mg/kg IV at 2 mg/kg/min (maximum rate, 60 mg/min). Admit to pediatric intensive care unit. Prepare to secure airway, mechanically ventilate, and obtain central venot access and continuous hemodynamic monitoring through arterial line. After clinical seizure terminates, will likely need EEG monitoring to assess for subclinical seizures.</p>
Coma induction	<p>If seizure continues 10 min after completion of phenobarbital infusion, then initiate coma with midazolam 0.2 mg/kg bolus (maximum, 10 mg) over 2 min, and then initiate infusion at 0.1 mg/kg/hr. If clinical seizures persist 5 min after initial midazolam bolus, then administer additional midazolam bolus of 0.2 mg/kg bolus. Continue infusion. If clinical seizures persist after another 5 min, then administer another midazolam bolus of 0.2 mg/kg, and incre infusion to 0.2 mg/kg/hr. Repeat as needed. If seizures persist at maximum midazolam (generally, 2 mg/kg/hr) or midazolam infusion is n tolerated, consider transition to isoflurane. Also consider pentobarbital, topiramate, ketamine, valproic acid (if already used), or levetiracetam (if not already used).</p>
Coma phase	<p>Continue pharmacologic coma for 24 hr after last seizure, with EEG goal of burst suppression. Continue EEG monitoring with at least 1.i.d. reviews. Continue initial medications (phenytoin goal level, 20-30 µg/mL; phenobarbital goal level, 40-50 µg/mL). Daily phenobarbital and free phenytoin levels. Continue levetiracetam at 40-80 mg/kg IV, divided every 6 hours (maximum, 3 g).</p>
Weaning phase	<p>Reduce midazolam by 0.05 mg/kg/hr every 3 hr, with frequent EEG review. If no clinical or electrographic seizures, then wean until off.</p>
Repeat coma phase	<p>Continue EEG for at least 24 hr after end of infusion, to evaluate for recurrent electrographic seizures. If clinical or subclinical seizures occur, reinstitute coma with midazolam for 24 hr. Start midazolam at infusion that achieved burst suppression (approximately 50/50), and increase according to suggested midazolam titratio algorithm. Initiate topiramate 10 mg/kg NG loading dose followed by 5 mg/kg NG divided b.i.d. Additional imaging (3-T magnetic resonance image, consider MEG) and surgical evaluation, as guided by neurology consultation.</p>
Repeat weaning phase	<p>Reduce midazolam by 0.06 mg/kg/hr every 3 hr.</p>
Malignant refractory SE	<p>If seizure persists, then manage as guided by neurology consultation. Consider coma-inducing medications including pentobarbital, short-term propofol, or inhaled anesthetics. Consider add-on medications including levetiracetam, topiramate, ketamine, valproic acid, and ACTH. Reconsid surgical options.</p>

Terapia anti-convulsivante di Emilia

- fenobarbitale: 20 mg/kg → 2.5 mg/kg x 2
- fenitoina: 20 mg/kg
- piridossina: 100 mg EV
- levetiracetam: 10 mg/kg → 50
- midazolam: inf. continua fino a 20 mcg/kg/min → 5
- propofol: 2 mg/kg (bolo)
- ketamina: 2 mg/kg (2 boli) → inf. continua 10 mcg/kg/min → 24 + 2 mg/kg (boli occasionali)
- carbamazepina: 40 mg/kg

Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children



Anna Rosati, MD, PhD
Manuela L'Erario, MD
Lucrezia Ilvento, MD
Costanza Cecchi, MD
Tiziana Pisano, MD
Lorenzo Mirabile, MD
Renzo Guerrini, MD

Correspondence & reprint
requests to Dr. Guerrini:
r.guerrini@meyer.it

Neurology[®] 2012;79:2355-2358

Ketamin a



Un caso complesso

s. di Pierre Robin

malformazione cerebrale

convulsioni intrattabili

rapporto sanitari-genitori



LAVORO DI SQUADRA



Gracie

e

