

Diagnosi differenziale dello stato epilettico

Giovanni Falcicchio

Policlinico di Bari, Ospedale Giovanni XXIII Bari

Diagnosi differenziale dello stato epilettico

La *Task Force* dell'ILAE sulla classificazione dello stato epilettico (SE) nel 2015 ha definito lo SE come "una condizione in cui falliscono i meccanismi che determinano la fine di una crisi epilettica o ne vengono attivati altri diversi responsabili di un anomalo prolungamento della durata di una crisi epilettica". Si tratta, dunque, di una condizione con potenziali conseguenze a lungo termine, tra cui la morte o il danno neuronale e la compromissione dei *network* neuronali, a seconda della durata e del tipo di SE.¹ Stando a questa definizione è, dunque, possibile identificare due *time point*:

- **t1**: tempo oltre il quale la crisi può essere considerata continua, essendo sfuggita ai meccanismi di autolimitazione;
- **t2**: tempo oltre il quale subentra il rischio di danno cerebrale a lungo termine.

Il clinico dovrà, dunque, fare riferimento a t1 per capire quando intervenire farmacologicamente, mentre dovrà considerare t2 come momento in cui dover potenziare il trattamento per lo SE per prevenire quanto più possibile le conseguenze a lungo termine. In maniera molto schematica, Trinka e coll¹ riportano i *time point* in rapporto al tipo di SE presentato dal paziente (**Tabella 1**).

Intuitivamente si tratta di misure di tempo indicative, che possono aiutare in maniera pratica il clinico di fronte ad una condizione di SE. Infatti, se consideriamo, per esempio, il danno potenziale a lungo termine dopo lo SE, questo varierà a seconda della localizzazione del *focus* epilettico-

Tabella 1. Time point nello stato epilettico (adattato da Trinka et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(10):1515-23).

Tipo di stato epilettico	t1	t2
SE tonico-clonico	5 minuti	30 minuti
SE focale con compromissione della consapevolezza	10 minuti	>60 minuti
SE di assenza	10-15 minuti	non noto

geno, della intensità dello SE, dell'età del paziente ed altri fattori.¹ Da quanto detto finora, si evince che il tempo di intervento è fondamentale e che, dunque, lo SE rappresenta una vera e propria emergenza neurologica.

Sebbene lo SE venga spesso associato ad una crisi tonico-clonica generalizzata, la presentazione clinica dello SE deve fare riferimento a due principali aspetti:

- 1) presenza o assenza di sintomi motori predominanti;
- 2) il grado (qualitativo e quantitativo) di compromissione della consapevolezza.

Lo SE, in cui predomina l'aspetto motorio, sarà identificato come **SE convulsivo**, in opposizione alle forme di **SE non convulsivo** (NCSE), in cui vi è l'assenza di sintomi motori predominanti.¹

Considerata la variegata semeiologia e la difficoltà diagnostica, soprattutto nel caso del NCSE, gli studi epidemiologici, che sono stati condotti finora sullo SE, riportano dati molto diversificati tra loro. Un numero di circa 200.000 episodi annui è stato riportato da uno studio di popolazione

prospettico condotto a Richmond, in cui l'incidenza stimata era di 41 casi su 100.000.² In un altro studio di popolazione retrospettivo condotto a Rochester, l'incidenza dello SE corretta per età negli anni 1965-1985 era di 18.3 casi su 100.000.² Stando ad un *paper*, in cui sono stati presi in esame uno studio di popolazione retrospettivo e cinque studi di popolazione prospettici, sembrerebbe che l'incidenza dello SE sia più alta nel sesso maschile (con l'eccezione di uno studio italiano)³ e nei due estremi della vita, ovvero nell'età infantile e nei soggetti con oltre 60 anni d'età, con un'incidenza fino a 10 volte superiore negli anziani, rispetto ai giovani adulti.⁴ Sempre nello stesso *paper*, vengono riconosciute le convulsioni febbrili come principale causa di SE nel bambino (>52% di tutti i casi), mentre eventi cerebrovascolari acuti, ipossia cerebrale, dismetabolismi e livelli subterapeutici dei farmaci anticrisi rientrerebbero tra le cause principali di SE nell'anziano.⁴

Le cause dello SE sono le stesse della classificazione delle eziologie delle epilessie proposta dalla *Task Force* dell'ILAE del 2017,⁵ ovvero cause note (strutturale, metabolica, infettiva, genetica, immune) e non note. Nello specifico, Trinka e coll suddividono ulteriormente le cause note dello SE in tre gruppi,¹ come riportato nella **Figura 1** sottostante.

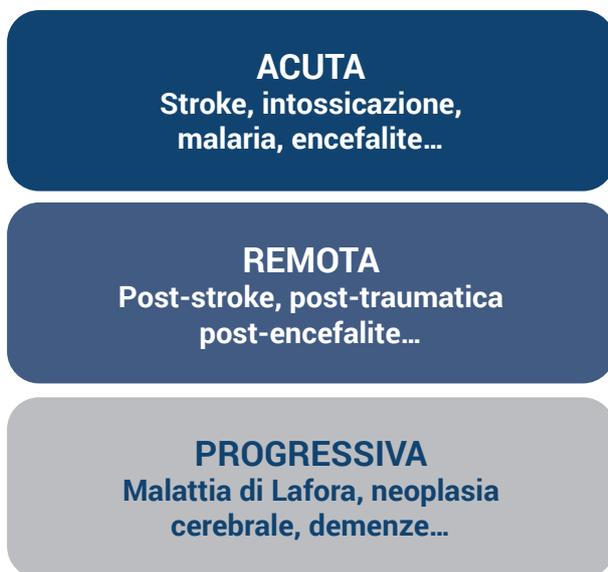


Figura 1. Eziologia dello SE quando la causa è nota, ovvero sintomatica.¹

Al di là delle cause più comuni dello SE, la lista delle possibili *noxae* scatenanti lo SE è lunga e lo SE dovrebbe essere considerato il sintomo di condizioni patologiche sottostanti, piuttosto che un'entità a sé.⁶ Uno studio prospettico del 2010 è stato condotto in Francia su 248 pazienti adulti che avevano fatto accesso presso il Pronto Soccorso per SE convulsivo. Nello studio, vengono specificate le cause dello SE, suddividendo la coorte presa in esame in pazienti, con

e senza epilessia (**Tabella 2**).⁷ Questo a sottolineare che la causa dello SE può essere diversa, anche in considerazione delle patologie di base del paziente (banalmente, se un paziente soffre o meno di epilessia).

Tabella 2. Cause di SE in pazienti, senza e con diagnosi di epilessia. Considerare che alcuni pazienti possono avere più di una causa.⁷

Cause dello stato epilettico	Pazienti senza epilessia (n=130, 52.4%) (n, %)	Pazienti con epilessia (n=118, 47.6%) (n, %)
Stroke	36 (27.7%)	11 (9.3%)
Alcool	19 (14.6%)	25 (21.2%)
Sospensione della terapia anticrisi	0 (0%)	43 (36.4%)
Alterazione metabolica (disonie)	28 (21.5%)	6 (5.1%)
Neoplasia	13 (10%)	7 (5.9%)
Infezione del SNC	11 (8.5%)	9 (7.6%)
Intossicazione da farmaci	11 (8.5%)	2 (1.7%)
Trauma cranico	6 (4.6%)	2 (1.7%)
Altro	8 (6.2%)	9 (7.6%)
Non nota	13 (10%)	29 (24.6%)

Quelle sopracitate sono le più comuni cause di SE, ma Gaspard ha elaborato una dettagliata lista di quadri clinici rari e meno frequenti, potenzialmente responsabili di una condizione di SE,⁸ raggruppabili in quattro categorie, quali encefaliti infettive ed autoimmuni, encefaliti infettive non comuni, disordini genetici, quadri patologici legati all'uso di determinati farmaci, o interventi, o alla presenza di tossine. Analizzare ogni singolo gruppo nosologico non è lo scopo di questo articolo, ma sapere che circa 200 differenti condizioni patologiche possono essere responsabili dello SE e che sino al 50% di esse richiede un trattamento che esula dalla semplice terapia anticrisi rende ragione della complessità diagnostica che il clinico può riscontrare, soprattutto in caso di cause non comuni.⁸

Oltre la difficoltà nella ricerca eziologica dello SE, la diagnosi differenziale dello SE può essere altrettanto complessa e si pone con condizioni patologiche con analogia semeiologica allo SE.

Occorre, a questo punto, discutere le potenziali sfide poste al clinico nella diagnosi differenziale di SE convulsivo e NCSE ed i loro *mimic*:

- SE convulsivo:** sebbene lo SE convulsivo possa essere facilmente riconosciuto dal clinico, ci sono limitate situazioni che possono mimarlo. Un esempio, sono le crisi psicogene (PNES, ovvero *psychogenic nonepileptic seizures*), anch'esse caratterizzate da movimenti

parossistici anomali ed alterazione della responsività, in assenza di correlato all'elettroencefalogramma (EEG).⁹ Si parla di **stato epilettico psicogeno, pseudostato** o **PNES-status** in presenza di una PNES che duri più di 30 minuti. Chiaramente, andare incontro ad uno pseudostato non comporta alcun rischio di danno cerebrale, come quello legato allo SE propriamente detto.¹⁰ In uno studio, è stato dimostrato che circa il 77% dei pazienti con crisi psicogene aveva riportato uno stato epilettico psicogeno ed il 73% dei pazienti aveva necessitato di accesso all'unità di terapia intensiva, dove il 27% di essi aveva ricevuto cure.¹⁰ La video-EEGrafia è il *gold standard* per la diagnosi differenziale tra queste due condizioni; tuttavia, molte strutture dedicate all'emergenza possono non esserne provviste, o non esserne provviste 24/24 h o, comunque, potrebbe risultare difficile valutare la presenza di anomalie EEGgrafiche, a causa degli artefatti di movimento dovuti alle manifestazioni motorie (ammesso che si riescano a posizionare gli elettrodi sul capo del paziente). Pertanto, la diagnosi è clinica e dovrebbe essere guidata da alcune caratteristiche tipiche delle PNES, quali il decorso fluttuante dei fenomeni motori, la spinta pelvica, i movimenti latero-laterali, la chiusura degli occhi ed il pianto critico, oltre che la suscettibilità alle interferenze dell'ambiente circostante.¹¹ Uno studio anamnestico approfondito potrebbe essere d'aiuto nell'identificare dei *trigger* sia dello SE che dello pseudostato. Nella **Figura 2**, sono riportate alcune manifestazioni cliniche che possono entrare in diagnosi differenziale con lo SE convulsivo.¹²

- Crisi psicogene non epilettiche (PNES)
- Anomalie posturali ripetitive
- Tetano
- Sindrome maligna da neurolettici
- Scatti mioclonici
- Emiballismo

Figura 2. Diagnosi differenziale dello SE convulsivo.¹²

2. NCSE: un certo numero di patologie può clinicamente mimare lo NCSE (**Figura 3**),¹³ ma ci sono delle caratteristiche (tuttavia, non patognomoniche) che possono aiutare ed indirizzare il clinico verso la diagnosi di NCSE:¹³

- alterazione della consapevolezza, o stato comatoso;
- minimi fenomeni motori (per esempio, a livello facciale);
- EEG con alterazioni periodiche, o ritmiche, che rispettino i criteri di Salisburgo.¹⁴

- Crisi psicogene non epilettiche (PNES)
- Aree emicraniche prolungate
- Amnesia globale transitoria
- Attacchi ischemici transitori (TIA)
- Disturbi psichiatrici (*stupor*, disturbo dissociativo)
- Encefalopatia post-anossica
- Disturbi neurocognitivi
- Encefalopatie settiche, tossiche e metaboliche

Figura 3. Diagnosi differenziale dello NCSE.¹³

Quello che conta per porre una diagnosi corretta è procedere seguendo gli *step* sottoelencati:⁶

- *raccolta anamnestica adeguata.* Il clinico deve effettuare un'anamnesi personale del paziente quanto più dettagliata possibile, con particolare attenzione alla terapia farmacologica assunta e ad eventuali episodi simili sperimentati nel passato, indagando sulle circostanze in cui l'evento si è verificato;
- *esame obiettivo e misurazione dei parametri vitali;*
- *esami ematochimici.* In tutti i pazienti, con o senza epilessia, dovrebbero essere eseguite della analisi ematochimiche *standard*, che includano emocromo, glicemia, funzionalità renale ed epatica, indici di flogosi, oltre che esame tossicologico. In caso di pazienti che assumano terapia anticrisi, il dosaggio plasmatico dei farmaci anticrisi assunti potrebbe essere d'aiuto per escludere eventuali stati di intossicazione, o di scarsa *compliance*;
- *EEG.* Essenziale per confermare il sospetto clinico di SE, soprattutto nel caso di NCSE;
- *TC cranio o RM encefalo.* Gli esami di *neuroimaging* devono essere richiesti dal clinico sulla base del sospetto diagnostico e, soprattutto, una volta che il paziente sia stato clinicamente stabilizzato;
- *rachicentesi diagnostica.* Dovrebbe essere eseguita, in assenza di controindicazioni, in tre circostanze particolari: 1) sospetta infezione del SNC o in soggetti immunodepressi; 2) in caso di negatività degli esami ematochimici e strumentali; 3) se vi è forte sospetto di eziologia autoimmune.

Uno strumento di facile utilizzo è stato proposto per l'identificazione rapida della causa dello SE ed è lo *Status Epilepticus Etiology Identification Tool* (SEEIT),¹⁵ il quale ha dimostrato una concordanza tra l'ipotesi eziologica supposta con il suo utilizzo e la diagnosi alla dimissione nell'88.7% dei casi. Questo strumento è costituito da una *checklist* suddivisa in 4 parti:¹⁵

- 1) *parte 1:* serve per confermare la diagnosi di SE ed escludere eventuali manifestazioni psicogene;
- 2) *parte 2:* serve per valutare se lo SE si presenta in un paziente con nota epilessia, in presenza di una lesione cere-

brale strutturale (progressiva o non progressiva), o in un paziente senza antecedenti di manifestazioni epilettiche;
3) *parte 3*: si focalizza sugli SE *de novo*, valutando possibili *noxae* sottostanti a carattere strutturale o meno;
4) *parte 4*: si focalizza sull'eziologia infettiva dello SE e sui dati derivanti dalla rachicentesi diagnostica, se eseguita.
Si tratta di uno strumento che mira a velocizzare l'identificazione della eziologia dello SE, permettendo di intervenire il più precocemente possibile sulla causa scatenante; tutta-

via, necessiterebbe di ulteriore utilizzo per valutarne la reale efficacia nella pratica clinica. In conclusione, la diagnosi differenziale dello SE, sia esso convulsivo che non convulsivo, costituisce una vera e propria sfida per il clinico, il quale dovrebbe subito identificare la causa scatenante dello SE per mettere in atto un trattamento "sartorializzato", cercando, in tale maniera, di ridurre la mortalità associata allo SE (che, nel complesso, si aggira intorno al 20%)¹⁶ ed evitare potenziali conseguenze neurologiche per il paziente.

Bibliografia

1. Trinka E et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(10):1515-23.
2. Seinfeld S et al. Status Epilepticus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(3):a022830.
3. Vignatelli L et al. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003;44(7):964-8.
4. Shorvon S, Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure* 2020;75:131-6.
5. Scheffer IE et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-21.
6. Valton L et al. Etiological assessment of status epilepticus. *Rev Neurol. (Paris)* 2020;176(6):408-26.
7. Legriel S et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med.* 2010;38(12):2295-303.
8. Gaspard, N. (2018). Unusual Causes of Status Epilepticus. In: Drislane, F., Kaplan MBBS, P. (eds) Status Epilepticus. Current Clinical Neurology. Springer, Cham.
9. Bodde NM et al. Psychogenic non-epileptic seizures--definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. *Seizure* 2009;18(8):543-53.
10. Reuber M et al. Clinical significance of recurrent psychogenic nonepileptic seizure status. *J Neurol.* 2003;250(11):1355-62.
11. Kholi H et al. PNESS 1: Psychogenic status and status epilepticus: Could they be distinguished retrospectively? A survey among neurologists. *Epilepsy Behav.* 2020;102:106665.
12. Huff SJ, Seizures and Status Epilepticus in Adults: Part I, Emergency Medicine Reports, 2007.
13. Holtkamp M, Meierkord H. Nonconvulsive status epilepticus: a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care setting. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(3):169-81.
14. Beniczky S et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 6:28-9.
15. Alvarez V et al. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia* 2014;55(12):2059-68.
16. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):615-24.

© 2022 Clinical Practice

Registrazione del Tribunale di Milano n. 60 del 17.02.2019

BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO Anno IV | n. 07 | 2022

Editore

Clinical Network Srl
Via Gallarate, 106
20151 Milano
Tel. +39 02 3669 2890
redazione@clinicalnetwork.it

Direttore Scientifico

Augusto Martellini

Segreteria di redazione

Marta Agostani

Responsabile di redazione

Mauro Pignataro

Redazione

Antonella Laudano
Gioia Lenzi

Sono riservati all'Editore tutti i diritti di divulgazione, traduzione e riproduzione con ogni procedimento (Art. 13 L.d.A.). Copie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo del periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore. Tutte le figure e le tabelle sono tratte integralmente dalle fonti bibliografiche citate in didascalia e sono state modificate graficamente, a eccezione di quelle elaborate da dati tratti dalla fonte bibliografica citata. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. L'Editore e il suo organico hanno posto la massima cura nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione; tuttavia, declinano la responsabilità per ogni eventuale utilizzo della pubblicazione stessa e per eventuali errori, omissioni o inesattezze e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ISSN 2785-0897 (Online)

ISSN 2785-3047 (Printed)