

Refrakterní status epilepticus

KARIM 1.LFUK a ÚVN Praha

MUDr. Tomáš Hanulík



muž 39let

OA:

- VAS krční páteře po autonehodě v r. 2003 (přechodně krční límec, rehabilitace)
 - opakované vertiginozní stavy
 - 4/2010 přeléčená seropozitivní borelioza (doxycyklin)
 - 6/2010 očkován proti klíšťové encefalitidě (FSME)
 - 10/2010 hospit.na neurologii ÚVN pro únavový syndrom a vertigo (etiologie nezjištěna, LP – likvor bez elevace kompletně vyšetřených zánětlivých parametrů, 4el/3 - lymfo, bez tkáňové léze, anti-HSV1 IgG+, PCR HSV -, vyloučeny další herpesviry, neuroborelióza, klíšťová encef.)
 - hyperlipidemie
-
- FA:** Rosucard 20mg 0-0-1
 - AA:** neg.

Nynější onemocnění

Před 14dny měl klíště, nyní 7dní trvající febrilie až 40st.C, pro které se dostavil k PL (při vyšetření ameningeální, bez zjevného ložiskového infekčního fokusu, laboratorně bez leukocytozy, mírná neutrofilie, CRP 37, PLT 79, sedimentace v normě).

Nasazena antipyretika, empiricky ATB (Augmentin). Následující den ústup horeček, nově bolestivost levého tragu.

Další den nalezen doma v bezvědomí (GCS 2-2-3), pomočený. Při příjezdu ZZS spont. ventiluje, oběh stabilní, během transportu opakované konvulzivní epiparoxysmy, reagující na podané i.v. BZD (diazepam 10+10mg).

Emergency

GCS 1-1-3, slabě meningeální, opakující se tonicko-klonické křeče. SV s oxygenoterapií polomaskou, dobrá oxygenace, oběh stabilní, afebrilní.

Pro poruchu vědomí zaintubován po podání farmak (propofol, succinylcholin), UPV, antiepileptická terapie (fenytoin 20mg/kg i.v.+ propofol).

CT mozku s normálním nálezem.

Labor: leu 12, CRP 11, biochem. bez pozoruhodností

Neurologem provedena lumbální punkce (ad CYTO, BCH, MB, serologie, PCR)
– makroskopicky moč čirý.

Úvodní diagnostická rozvaha:

Status epilepticus - neuroinfekce, dif.dg. meningismus při horečnatém onemocnění

KARIM – 0.den

- empirická ATB + antivirotická terapie (Ceftriaxon + Aciclovir)
- antikonvulzivní terapie (fenytoin 1500mg/d + propofol)
- kontinuální bedside EEG – bez epi-grafoelementů
- podpůrná orgánová terapie – UPV, podpora oběhu, vnitřní prostředí

•Další diagnostika:

–ORL vyšetření – norm. nález

–LP: MMM čirý, Pandy +, 70el/3, **lymfocytární pleocytoza** (aktivované formy, oj. segmenty a eozinofily), **mírná hyperproteinorhachie** (CB 0,68g/l), poměr Alb (CSF/S) 0,005; IgG nízké, norm.laktát a glukosa = obraz serózního zánětu

1.-3.den hospitalizace

- při snižování sedace propofolem po 24hodinách se opakují tonicko-klonické křeče (EEG - synchronizovaný výskyt hrotnatých vln) -> navrácení hluboké sedace (EEG burst suppression), navyšována dávka fenytoinu 2000mg/d (monitorace plasmatické hladiny)
- likvorologická diagnostika
 - kulturační MB vyšetření negativní
 - borelie – neg. serologie i PCR
 - klíšťová encefalitida – neg. serologie i PCR
 - **HSV 1,2– neg. PCR, pozitivní IgG krev i likvor, nízký INDEX CSF/S 0,9**
 - ostatní herpesviry + CMV + EBV+VZV – neg. PCR
 - enteroviry – neg. PCR
 - Z: odeznívající serózní meningoencefalitida, neg. PCR nevylučuje možnou herpetickou etiologii
- ukončena ATB terapie, dále ponecháno antivirotikum

4.den

- Klasické EEG: při odtlumení se probírá k vědomí, hroty v 1 svodu, s následnou generalizací
 - >navrácení anestezie, přidání valproátu (1600mg/d)
- cílená ATB terapie (Oxacilin) rozvíjející se respirační infekce (St. aureus)

5.-6.den

- poprvé se daří snížit sedaci propofolem na několik hodin denně – pacient se probírá k vědomí, spolupracuje, slabý, horizontální nystagmus
- parciální epiparoxysmus (klonické křeče na HKK, bez poruchy vědomí)
- úprava antiepileptické terapie (neurologem) – fenytoin EX, levetiracetam (2000mg/d)+ valproát (1600mg/d)+ klonazepam (kont.4mg/d)

7.den

- >8hodin od ukončení sedace propofolem bez epiprojevů
- weaning - dobré ventilační parametry, klinicky lehce spavý, nižší svalová síla, odkašle, dráždí ho ETR -> extubace
- s odstupem 3hodin selhání toalety DC, nárůst hyperkapnie -> nonkolvuzivní epiparoxysmus (EEG) s bezvědomím -> reintubace, navrácení anestezie propofolem

8.den

- při snížení anestezie v kontaktu, záhy však opět recidiva gener. křečové aktivity (GTCS)
- navýšení antiepileptik (valproát 2400mg/d, levetiracetam 3000mg/d)
- přidáno antimykotikum (flukonazol) – Candida alb. ve sputu

9.-10.den

- tracheostomie
- odtlumení opět provázeno recidivami GTCS
- zhoršuje se neurol. nález (kvadruplegie, již jen pootevře oči, nevyhoví)
- úprava antiepileptické terapie bez efektu - kont. klonazepam (6mg/d) + levetiracetam (3000mg/d)+ valproát (2600mg/d) + karbamazepin p.o.(1200mg/d) + MgSO4 + pyridoxin
- kontrolní CT mozku bez edému, bez ložiskových změn, MRI neurologem neindikována

11.den

- série opakovaných GTCS přes hlubokou anestezii propofolem, na EEG se nedaří dosáhnout burst suppression
- efekt bolusové dávky propofolu a benzodiazepinů jen krátkodobý (30min)
- zahájeno barbiturátové kóma (Thiopental 2g/24hod) – opět dosaženo EEG burst suppression vzorce
- s odstupem 5hodin rozvoj areaktivní mydriázy
- CT mozku – difúzní edém mozku
- maximální antiedematozní terapie – hluboká sedace, Manitol 20% 200ml i.v. á 6hod, Dexamethason 4x8mg i.v., myorelaxace, elevace horní poloviny těla do polosedu, negativní tekutinová bilance, hypernatremie, mírná hypotermie 35stC
- neurochirurgem zavedeno ICP čidlo (ICP 30)– antiedematozní terapií se přechodně daří snížit ICP na 20, dochází i k obnově fotoreakce
- lumbální punkce (při ICP 20):
 - biochemicky v normě, cytologicky monocytární pleocytoza, PCR negativní
 - neurologem uvažováno o tromboze splavů, navýšen LMWH

12.den

- opět progrese nitrolební hypertenze – ICP 40, přechodně reagující na bolusy thiopentalu a hyperventilaci
- EEG bedside – BS vzorec, až izoel.linie
- INVOS (NIRS) s hodnotami SrO₂ trvale 75%
- rozvíjí se polyurie, centrální hyperpyrexie

13.-15.den

- nitrolební hypertenze (ICP 65 ->90), terapeuticky neovlivnitelná
- areaktivní mydriáza, polyurie
- INVOS SrO₂ 68%
- EEG – pomalý nízkovoltážní záznam -> izoel. linie
- -> infaustní prognoza
- po ukončení sedace s odstupem 48hod klinicky i angiograficky potvrzena mozková smrt
- exitus letalis

Pitevní nález

- těžký edém mozku
- v pontu a oblongatě drobná hemorhagická ložiska
- nález nepotvrzuje virovou encefalitis (nezachyceny virové inkluze) ani jiné známky zánětu, vyloučena tromboza splavů
- oboustranná bronchopneumonie

Status epilepticus

- záchvatová aktivita trvající déle než 5min (poté klesá šance na spont. ukončení) nebo kumulace záchvatů mezi kterými nedochází k návratu plného vědomí
- akutní stav vyžadující razantní přerušení epileptické aktivity s cílem prevence ireverzibilního neuronálního poškození
- Incidence SE – 20/100.000/rok
- Patogeneze – selhání regulačních mechanismů
 - perzistující excitace
 - nedostatečná inhibice

Příčina cerebrálního poškození

Excitotoxicita – masivní aktivace glutaminergních receptorů provázející epileptickou aktivitu

-> influx kalcia -> nekroza/apoptoza neuronů

-> zánětlivé změny – glióza, reorganizace neuronální sítě

Klasifikace SE

- Konvulzivní
 - Generalizovaný (GTCSE)
 - Parciální

(Neléčený GTCSE – overt SE -> subtle SE -> electrical SE)
- Non-konvulzivní (až 1/2 všech SE, >8% všech komatozních pacientů, klíčová EEG diagnostika)
 - Absence status
 - Komplexní parciální status

Stadia SE

- Hrozící (5-10min, antiepileptika 1.linie - BZD)
spontánní ukončení 40%
- Rozvinutý (10 – 30min, antiepileptika 2.linie)
mortalita 3%
- **Refrakterní** (inefektivní antikonvulzivní terapie
1. a 2.linie/ trvá déle >60minut, 3.linie –
celková anestezie) mortalita 15%
- **Super-refrakterní** (>24hod) mortalita 30-50%

Outcome

- Mortalita a morbidita narůstají s délkou trvání SE, jak v souvislosti se samotným SE tak jeho léčbou (hypotenze, kardio-respirační selhání, hepatální, renální selhání, DIC, infekce, rhabdomyolýza, ileus, neuropatie)
- U prolongovaného SE je častým důsledkem perzistentní vegetativní stav
- Existují i případy s dobrým neurologickým výsledkem (především u SE kryptogenní etiologie) i po několika měsíčním trvání onemocnění

Příčiny r-SE

- běžné příčiny – těžké poškození mozku (cévní mozkové příhody, trauma, neuroinfekce, tumory), diagnostika -> anamneza + zobrazovací vyš. (MRI,CT)
- méně časté příčiny (186 nozol. jednotek)
 - drogy (alkohol)/toxiny
 - metabolické poruchy
 - imunologická onem.
 - mitochondriální nemoci
 - vzácné infekce
 - vzácná genetická onemocnění

Příčiny r-SE

- kryptogenní – de novo vzniklý syndrom (nejspíše opět heterogenní příčiny, které zatím neznáme)
 - **NORSE** (new-onset refractory status epilepticus)
 - DESC (devastating epileptic encephalopathy in school-aged children)
 - v poslední době označované některými autory jako FIRES (fever-induced refractory epileptic encephalopathy syndrome) s předpokládným imunologickým vznikem – non-viral immunological mediated, častou klinickou chybou je „předpokládaná virová encefalitida“ (CSF pleocytoza, IgG proteinorhachie, negativní PCR)

Super-refrakterní status epilepticus

- zahrnuje SE, které přetrvávají nebo recidivují i po 24 hodinách od zahájení celkové anestezie, včetně případů, kdy dochází k recidivě SE při snižování nebo vysazení anestetik. Jde o málo frekventní, nikoli však vzácné onemocnění heterogenní etiologie, které je zatíženo vysokou mortalitou a morbiditou. Přibližně 15% všech SE je super-refrakterních.

Proč se stane SE super-refrakterní?

- Stále není jasné:
 - změna receptorové density – redukce GABA aktivity
 - mitochondriální poškození
 - zánětlivý proces – porušení H-E bariery

Cíle terapie r-SE

- Primární – kontrola záchvatů, prevence excitotoxicity (do 24hod)
- Sekundární – neuroprotektce (blokace sekundárních procesů způsobených excitotoxicitou)
- Terciální – zabránění systémovým komplikacím způsobeným prodlouženým bezvědomím/ anestezií

Léčebné možnosti

- Vzhledem k absenci kontrolovaných či randomizovaných studií vychází terapeutická doporučení ze zkušeností z jednotlivých klinických případů.
- JIP/ARO – komplexní intenzivistická terapie, EEG monitorace, orgánová podpora
- Klíčovým prvkem v léčbě je identifikace vyvolávající příčiny a je-li to možné, její odstranění.

Léčebné možnosti

- **anestetika** – silný antikonvulzivní potenciál
 - barbituráty (thiopental)
 - benzodiazepidy (midazolam)
 - propofol – výhodné farmakokinetické vlastnosti
 - ketamin – působí přes NMDA receptor
 - inhalační anestetika
- **antiepileptika** – ve srovnání s anestetiky mají slabý účinek, jejich význam je především v protekci po ukončení anestezie (u r-SE chybí studie)
 - fenytoin, valproat, levetiracetam, karbamazepin, topiramát
- **magnesium** – u eklampsie, akutní intermit. porfyrie, kongenitální hypomagnesemie, efekt u SE prokázán jen experimentálně, klinicky nepotvrzen, vzhledem k bezpečnosti se však nadále podává
- **pyridoxin** – podáván u dětí při deficitu, u dospělých je efekt sporný, je to bezpečný lék

Léčebné možnosti

- **kortikosteroidy** – v minulosti dlouho podávány – často bez důvodu/edém mozku, vaskulitidy, dnes renesance v rámci imunoterapie – 1) protilátky proti neuronálním partikulím (nejčastěji receptory), 2) aktivace zánětu přes IL-1R/TLR 3) neimunologický efekt – obnova H-E bariéry, pokles ICP, k imunoterapii dále patří podání **imunoglobulinů**, **plasmaferéza**
- **ketogenní dieta** – možný protizánětlivý efekt, přesvědčivě neprokázán
- **hypotermie** – působí antiepilepticky i neuroprotektivně, má racionální doporučení, prozatím ale studie chybí, TT 31-35stC (endovaskulární cooling)
- **emergentní neurochir. operace** – fokální kortikální resekce, lobární resekce, hemisferektomie, calosotomie, multifokální subpiální transektce
 - nejdříve 8 dní, obvykle 14dní po selhání farmakoterapie

Léčebné možnosti

- **elektro-magnetická stimulace**
 - transkraniální magnetická stimulace
 - vagová stimulace
 - deep brain stimulace
 - ECT
 - drenáž CSF
- další léky
 - paraldehyd, bromid sodný, lignocaine, etomidat

Doporučený postup v terapii r-SE

Společný postup u všech případů:

- identifikace a léčba vyvolávající příčiny, kde je to možné (MRI, EEG, likvorologie, toxikologie, metabolický screening, autoimunitní screening)
- celková anestezie
 - jedno ze 3 anestetik volby (propofol s výhodou) event. při selhání ketamin
 - hloubka anestezie - burst supression (hlavně na začátku, dále možné i méně, ale chybí studie)
 - vysazování iniciálně po 24-48hod, při recidivě návrat, s trváním SE se též intervaly sedace prodlužují (po týdnech trvání SE po 5dnech)
 - pomalé ukončování anestezie – menší riziko rekurence
 - dlouhodobé podávání anestezie je zatíženo vysokými komplikacemi
- komplexní resuscitační péče – orgánová podpora, léčba nosokomiálních infekcí, kont. monitorace EEG
- antiepileptika
 - zdá se že ne více než 2-kombinace farmak ve vysoké dávce, vícekombinace zvyšuje morbiditu
 - jen pozvolné vysazování a výměna za jiné antiepileptikum (jinak zvýšené riziko reboundu)
 - volba farmaka – co nejpotentnější, primárně nepůsobící na GABA receptor, hrozí ztráta efektivity
- magnesium – nebyl prokázán přesvědčivý efekt, podávání je ale bezpečné, dopor. plasm. hladina 3,5mmol/l
- pyridoxin – efekt u dětí

Doporučený postup v terapii r-SE

sr-SE s prokázanou ložiskovou lézí (MRI):

- resekční neurochirurgický výkon a/nebo mnohotná subpiální transsekce

sr-SE bez prokázané příčiny:

- kortikosteroidy –high-dose terapie (prednisolon 1g/24h po 3dny a dále 1mg/kg/24hod ve 4dávkách) , není-li s odstupem 2dní efekt pak imunoglobuliny i.v. (0,4g/kg během 5dní) nebo plazmaferéza, dále možná imunomodulační terapie (cyklofosfamid, rituximab) – podat časně u všech sr-SE, kdy není prokázána příčina (pokud není specifická KI např. diabetes)
- ketogenní dieta – význam především u dětských encefalopatií, absence podání glukosy, monitorace glykemie (>2,5mmol/l), dosažení ketosy, metoda má specifické KI, riziko při podávání propofolu
- hypotermie – endovaskulární cooling, 32-35stC, trvání 24-48hod, je-li efekt možno pokračovat, metoda má významná rizika
- last-rescue – ECT, CSF drenáž

Diskuze

- Jaká byla etiologie našeho případu?
 - NORSE (kryptogenní)
 - Autoimunitní limbická encefalitida
 - jiná virová encefalitida
- Která diagnostická vyšetření jsme mohli/měli udělat?
 - MRI
 - autoimunitní protilátky + protilátky proti membránovým a synaptickým antigenům tzv. „LE panel“
 - frekvence opakování CT mozku, vyš. likvoru a klasického EEG
- Mohli jsme v léčbě postupovat jiným způsobem?
 - volba anestetika a periody odtlumování
 - antiepileptika
 - timing extubace vs. časná tracheostomie
 - antiedematozní terapie
 - imunoterapie (kortikoidy, imunoglobuliny, plasmaferéza)
 - časný překlád na superkonzilární pracoviště?

Závěr

- SE je akutní stav vyžadující razantní přerušení epileptické aktivity s cílem prevence ireverzibilního neuronálního poškození
- Přes pokrok v léčbě epilepsie a diagnostických metodách zůstává refrakterní status epilepticus nadále málo poznaným onemocněním s vysokou morbiditou a mortalitou



Děkuji za pozornost