

<sup>1,2</sup>CORNELIA CALCÎI, <sup>1,2</sup>SVETLANA HADJIU, <sup>1,2</sup>MARIANA SPRINCEAN, <sup>1</sup>NADEJDA LUPUȘOR,  
<sup>1,3</sup>LUDMILA FEGHIU, <sup>1,2</sup>NINEL REVENCO, <sup>1,3</sup>STANISLAV GROPPA

## DIFICULTĂȚI ÎN ABORDAREA STATUSULUI EPILEPTIC REFRACTAR ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie,  
<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
<sup>3</sup>Centrul Național de Epileptologie

### SUMMARY

#### DIFFICULTIES IN CLINICAL APPROACH OF REFRACTORY EPILEPTIC STATUS IN PEDIATRIC POPULATION

**Key words:** refractory status epilepticus, childhood epilepsy, CNS infection

**Objective.** Status epilepticus (SE) is a life-threatening neurological emergency requiring immediate medical intervention and is associated with high mortality and morbidity.

**Methods:** The study was done between January 1, 2017 and December 24, 2019. All children with the age limits mentioned above, who presented convulsive epileptic status (SE), subsequently with development in RSE (refractory status epileptic), were included in the study. Patients were investigated and evaluated according to a standard protocol. Subsequently, the characteristics of children with RSE and those without an evolution in RSE were compared.

**Results:** 55 children, out of whom 32 boys with SE were enrolled in the study, of which 20 children (36%) developed RSE. CNS infections were the most common causes in SE and development of RSE (51% in SE and 53% in RSE,  $p > 0.05$ ). Noncompliance of antiepileptic medication served as the second cause for evolution in RSE. The overall mortality rate was 10.9%, the chances of death in RSE (20%) being higher than in SE (5.7%). The unfavorable prognosis was seven times higher in children with RSE, compared to children who developed SE (PR = 7.0; 95% CI :1.6-22.3).

**Conclusions:** In the management of CNS infections, pediatricians should be aware of the high risk of developing RSE. In addition, the possibility of developing RSE should be considered and promptly managed in an intensive care unit in order to reduce the risk of mortality and morbidity of this severe neurological condition.

### РЕЗЮМЕ

#### ТРУДНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПОДХОДА К РЕФРАКТЕРНОМУ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМУ СТАТУСУ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

**Ключевые слова:** рефрактерный эпилептический статус, детская эпилепсия, инфекция ЦНС

**Цель.** Эпилептический статус (SE) – это угрожающая жизни неврологическая чрезвычайная ситуация, требующая немедленного медицинского вмешательства и связанная с высокой смертностью и заболеваемостью.

**Методы:** исследование проводилось в период с 1 января 2017 года по 24 декабря 2019 года. В исследование были включены все дети с указанными выше возрастными ограничениями, имевшие судорожный эпилептический статус (СЭ), впоследствии с развитием РСЭ (рефрактерный эпилептический статус). Пациенты были обследованы и оценены в соответствии со стандартным протоколом. Впоследствии были сопоставлены характеристики детей с РПЭ и детей без развития РПЭ.

**Результаты:** В исследовании приняли участие 55 детей, из них 32 мальчика с СЭ, из которых 20 детей (36%) развили РСЭ. Инфекции ЦНС были наиболее частыми причинами В ЮВ и развитии области (51% В ЮВ и 53% в РСЭ,  $P > 0,05$ ). Несоблюдение антиэпилептических препаратов послужило второй причиной эволюции

расы. Общий уровень смертности составил 10,9%, причем вероятность смерти в РСЭ (20%) была выше, чем в СЭ (5,7%). Неблагоприятный прогноз был в семь раз выше у детей с РСЭ по сравнению с детьми, у которых развился СЭ (пр = 7,0; 95% Ди :1,6-22,3).

**Выводы:** При лечении инфекций ЦНС педиатры должны осознавать высокий риск развития РПЭ. Кроме того, следует рассмотреть возможность развития РСЭ и своевременно провести лечение в отделении интенсивной терапии с целью снижения риска смертности и заболеваемости этим тяжелым неврологическим заболеванием.

**Introducere.** Statusul epilepticus (SE) este o urgență neurologică care poate pune viața în pericol, necesitând intervenție medicală imediată, fiind asociată cu o mortalitate și morbiditate înaltă. Incidența SE la copii este raportată la 10-40 copii la 100.000 persoane. Statusul epilepticus (SE) este cea mai frecventă urgență neurologică pediatrică [1], fiind o stare care rezultă din pierderea mecanismelor responsabile pentru finisarea accesului convulsiv sau prin inițierea mecanismelor care determină un răspuns abnormal convulsivant (după timpul t1). SE este o stare care poate duce la consecințe pe termen lung (după timpul t2), incluzând moarte neuronală, injurii neuronale, alterări ale rețelelor neuronale, care depind de tipul și durata acceselor. Prin abordarea practică se sugerează ideea că orice convulsie sau o serie de convulsii, care au o durată mai mare de cinci minute, ar putea fi considerate drept SE, majoritatea copiilor necesitând farmacoterapie pentru controlul acceselor [2, 3]. Recent, prof. Trinka și colab. au propus o nouă condiție pentru SE focal, o durată de 10 minute a crizelor (fără revenirea stării de conștiență între crize) și 60 de minute pentru posibile consecințe pe termen lung [4]. Totodată, și datele experimentale confirmă ideea despre convulsiile prelungite care ar provoca leziuni neuronale, de aceea intervenția medicamentoasă este considerată critică în astfel de cazuri [5].

La copii, incidența SE este mai mare, comparativ cu cea a adulților; cu toate acestea, rata mortalității pacienților adulți este mai mare, în jur de 20%, iar la copiii cu vârsta sub 10 ani, poate fi de până la 2,6% [7].

Diagnosticul precoce și tratamentul administrat prompt reduc semnificativ mortalitatea și sunt etapele-cheie în managementul SE [8]. După efectuarea măsurilor terapeutice inițiale de susținere (ABC, prin accesul intravenos [I/V]), se recomandă controlul convulsiilor cu Lorazepam I/V, ca tratament de primă linie [9-10]. Alternativele pentru Lorazepam includ administrarea intravenoasă de Midazolam sau Diazepam. Dacă nu este obținut accesul I/V, Midazolamul poate fi administrat bucal, intranasal sau intramuscular. Diazepamul poate fi administrat și pe cale rectală [9-10]. Medicamentele de primă linie controlează în 80% SE la copii, atunci când sunt administrate în primele 30 de minute [9]. Dacă pacientul continuă să dezvolte convulsii, trebuie să se administreze rapid un tratament suplimentar [9]. Majoritatea experților recomandă Fosfenitoina ca terapie de a doua linie, deși există susținători în favoarea utilizării altor medicamente antiepileptice alternative (AED) precum Fenobarbitalul, Acidul valproic sau Levetiracetamul [8, 11]. În timp ce

majoritatea cauzelor SE se datorează epilepsiei, la copii, în calitate de cauze primare pot fi considerate: convulsiile febrile atipice, neuroinfecțiile, hipoxia cerebrală și erorile înnăscute ale metabolismului [12, 13].

Statusul epileptic refractar (SER) reprezintă o variantă mai severă a SE. În prezent, definiția acceptată stipulează că SER apare în cazul când convulsiile persistă în ciuda administrării a două anticonvulsivante adecvate în doze acceptabile, și este estimat la aproximativ 10-40% dintre pacienții cu SE. SER s-a dovedit a fi asociat cu o rată mai mare a mortalității și mai multe consecințe neurologice pe termen lung. Bazându-ne pe faptul că SE prezintă o urgență majoră și pe cel că studii privind SER în Republica Moldova nu sunt, această cercetare a fost realizată având drept scop îmbunătățirea cunoștințelor privind etiologia și evoluția SER în rândul copiilor cu SE, pentru prevenirea prognosticului nefavorabil, inclusiv a mortalității.

**Material și metode.** Studiul de față prezintă o parte dintr-un studiu mai larg, efectuat în cadrul proiectului "Integrarea mecanismelor epileptogenezei cu scopul creării rețelei de diagnostic și tratament multimodal al epilepsiei". Este un studiu retrospectiv, descriptiv (date preliminare din cadrul proiectului). Lotul de pacienți incluși în cercetare a fost selectat dintre copiii internați în secțiile IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMC) pe parcursul anilor 2017-2019. SE a fost definit ca o convulsie continuă cu durată mai mult de cinci minute și/sau convulsii multiple între care starea de conștiență nu a fost redobândită în cel puțin 30 de minute. Vârsta pacienților incluși în studiu era între o lună și 18 ani. Din cercetare au fost excluși nou-născuții, copiii cu SE nedocumentat și copiii care au urmat tratament cu droguri antiepileptice (DrAE) pentru cuparea convulsiilor, fără ca acestea să fie documentate în fișele medicale. Au fost revizuite fișele medicale pentru a face o analiză a datelor demografice, a cerceta tipul convulsiilor (focală versus generalizată), datele despre epilepsie, ca maladie precursoră instalării SE. S-au studiat DrAE utilizate zilnic de pacienți pentru cuparea acceselor în cadrul epilepsiei, nivelurile serice ale DrAE (terapeutice sau subterapeutice), la momentul internării intervențiile, examenele neuroimagistice efectuate, datele traseului EEG, cauzele etiologice posibile, rata de mortalitate. Datele sunt prezentate sub formă de interval median, unele sunt date ca procent. O valoare *p* mai mică de 0,05 a fost considerată semnificativă.

SER a fost definit ca un SE în care convulsiile au persistat în ciuda administrării a două anticonvulsivante adecvate

în doze acceptabile. Prognostic nefavorabil s-a considerat: moartea pacientului, stare vegetativă persistentă sau dizabilitate severă. La subiecții cu epilepsie diagnosticată anterior au fost culese detalii despre diagnosticul precedent, acordând o atenție specială cazurilor de nerespectare și/sau altor modificări ale dozajului de medicamente. Managementul standard al SE a constat în două doze de Diazepam, urmate secvențial de fenitoină intravenoasă și fenobarbital intravenos. În cazuri severe s-a recurs la infuzia de Propofol. După obținerea controlului convulsiilor, s-a recurs la examenul neuroimagic și EEG. În cazul în care copilul era febril, s-a efectuat puncția lombară (la scara Glasgow > 7 puncte). Copiii au fost monitorizați zilnic, cu efectuarea examinărilor corespunzătoare. Eșanționul de studiu a constat din 55 de pacienți cu SE. Toate datele au fost analizate folosind software-ul Epi Info. Au fost comparate diferite caracteristici și rezultate obținute la copiii cu SE și cei cu SER.

**Rezultatele obținute.** Din cei 55 de copii (32 de băieți) cu SE investigați 20 (36%) au prezentat SER. Vârsta medie a pacienților a constituit 3,5 ani. Copiii care au dezvoltat un SE recurent au constituit 6 (10,9%) cazuri. La momentul internării, frecvența copiilor cu accese convulsive preexistente care nu au luat DrAE de rutină a constituit

9% (5 cazuri), iar 32 de copii (58,1%) foloseau zilnic două sau mai multe DrAE. Rezultatele concentrației serice ale DrAE au fost evaluate la 77,3% dintre copii, dintre care 51,6% au avut niveluri subterapeutice de DrAE.

Diazepamul a fost cel mai frecvent preparat administrat ca terapie de urgență, utilizat atât în rândul copiilor cu convulsii preexistente, cât și în cazul celor cu SE „*de novo*” (62,5% vs 51,1%;  $p > 0,05$ ). Ca terapie anticonvulsivantă de a doua linie a fost folosită Fenitoina (45,2% vs 51,1%;  $p > 0,05$ ). Infuzia cu Fenobarbital a fost utilizată în 7,3% cazuri la copiii cu convulsii preexistente și nu a fost folosită la nici unul dintre copiii cu SE „*de novo*”. În 36,3% dintre cazuri s-a recurs la intubarea endotraheală, preponderent în grupul copiilor cu SER (28,5% vs 60%,  $p > 0,05$ ).

Sexul și tipul convulsiilor nu au avut diferențe semnificative între aceste două grupuri (tab. 1). Electroencefalografia (EEG) s-a efectuat la 82% copii internați cu SE. Dintre aceștia, 72% au prezentat modificări pe traseul EEG. În rândul copiilor cu SER, EEG a fost efectuată în 98% cazuri, un traseu anormal al EEG fiind înregistrat în 85% din cazuri.

Fiind internați în spital, s-a recurs la analiza cauzelor posibile pentru declanșarea SE. Astfel, infecția SNC a fost considerată cauză etiologică atât pentru SE, cât și pentru SER (51% în SE și, respectiv, 53% în SER (fig. 1, 2).

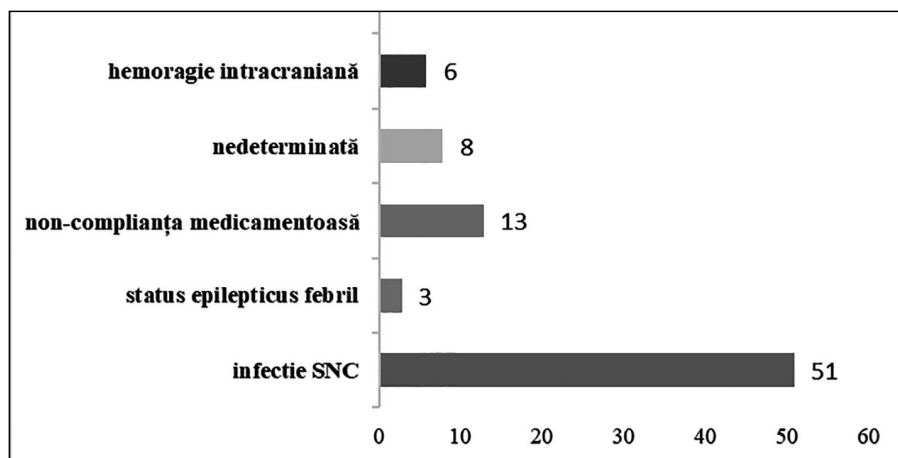


Fig. 1. Factorii etiologici determinați la copiii cu SE convulsiv ( $n = 35$ ; %)

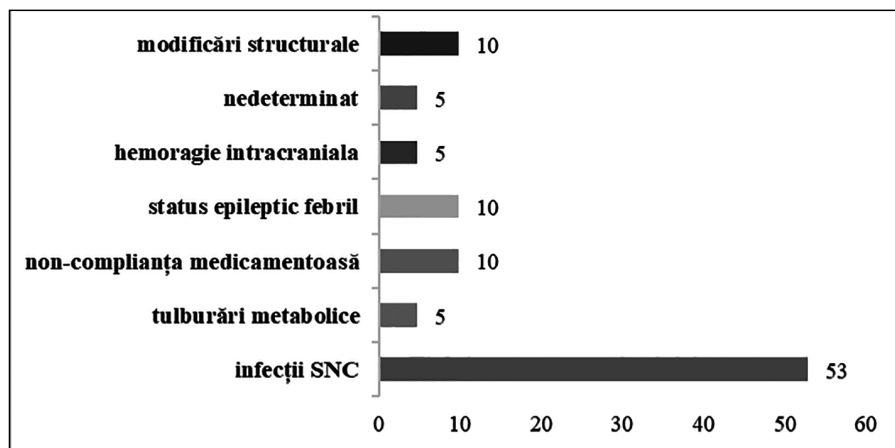


Fig. 2. Factorii etiologici înregistrați în SER ( $n = 20$ ; %)

O altă cauză pentru dezvoltarea SE și SER a fost nerespectarea dozajelor și a regimurilor de administrare a DrAE, fără diferențe statistice între grupuri ( $p > 0,05$ ).

**Tabelul 1. Caracteristicile copiilor cu SE**

Caracteristica	SE (n=35), %	SER (n=20), %
Vârsta (ani)	7,5	5,5
Sex băieți	18 (32,7%)	14 (70%)
fete	17 (30,9)	6 (30%)
Greutatea medie (kg)	42	34
Asocierea SE cu febră	57,1	70
Epilepsie preexistentă (%)	27,2	25
Intubație (%)	28,5	60
EEG efectuată la internare (%)	82	98
EEG patologică	68,9	54,7
Examen neuroimagic (%)	62,6	85,2
Examen neuroimagic patologic (%)	43,4	62,6
Tulburări ale neurodezvoltării copiilor (%)	38,1	75
Starea de șoc la admitere în spital	42,8	25

Proporția pacienților cu epilepsie preexistentă, durata maladiei înainte de dezvoltarea SE și etiologia epilepsiei (genetică/structurală), nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri ( $p > 0,05$ ). Majoritatea pacienților (85%) au dezvoltat convulsii generalizate. Riscul de dezvoltare al SER nu a diferit semnificativ pentru copiii febrili (RP = 1,2; 95% ÎI : 0.34-3.9;  $p > 0,5$ ), pentru copiii cu epilepsie preexistentă (RP = 0,7; 95% ÎI : 0.18-2.7,  $p > 0,6$ ), cei cu tulburări de dezvoltare (RP = 1,25; 95% ÎI: 0,29-5,4;  $p > 0,8$ ), convulsii focale (RP = 5,12; 95% ÎI: 49-53,2,  $p > 0,17$ ), microcefalie (RP = 1,62; 95% ÎI: 0,35-7,4,  $p > 0,5$ ).

Șase (10,9 %) copii au decedat, infecția SNC fiind cea mai frecventă cauză de deces (80,2%). Rata de deces la copiii cu SER (20%) a fost mai mare decât la cei cu SE (5,7%). Prognosticul nefavorabil a fost de șapte ori mai mare la copiii cu SER, comparativ cu copiii care au dezvoltat SE (RP = 7,0; 95% ÎI : 1.6-22.3).

**Tabelul 2. Consecințele SE**

Descriere	SE (n = 35), %	RSE (n = 20), %
Deces	2 (5,7)	4 (20)
Stare vegetativă persistentă	1 (2,8)	1 (5)
Dizabilitate persistentă	2 (5,7)	5 (25)
Dizabilitate moderată	10 (28,5)	2 (10)
Reabilitare bună	18 (51,4)	4 (20)

**Discuții.** În acest studiu observațional bazat pe spitalizarea a 55 de copii cu SE convulsiv (inclusiv 20 cu SER), desfășurat la un spital public de nivelul III IMSP Institutul Mamei și Copilului, am constatat că infecțiile SNC au fost cea mai frecventă cauză etiologică în ambele grupuri de pacienți. Majoritatea studiilor din țările în curs de dezvoltare raportează infecțiile SNC ca fiind cea mai

frecventă cauză a SE. Printre studiile pediatrice, infecțiile SNC sunt, de asemenea, cele mai frecvente etiologii SER [14, 15].

Prognosticul nefavorabil a fost de șapte ori mai mare la copiii cu SER, comparativ cu copiii ce au dezvoltat SE. Proporția convulsiilor generalizate variază de la 63 la 96% în studiile pediatrice anterior efectuate SE / SER, similare cu concluziile noastre (85%)[16].

Circa 1/4 din subiecții din studiul de față au avut anterior stabilit diagnosticul de epilepsie. Acest rezultat corespunde cu studiile recente similare asupra SER (16-29%) [17]. În același mod, am reușit să efectuăm examenul EEG doar la 82% dintre pacienții cu SE și în 98% cazuri de SER. Examenul neuroimagic a fost efectuat la 62,6% din pacienții cu SE și 85,2% cu SER, depistând modificări patologice la 43,4% din pacienții cu SE și 62,6% din cei cu SER, date care sunt în concordanță cu studiile efectuate anterior [18].

Nerespectarea regimurilor de dozare a AED-urilor a fost o cauză importantă de dezvoltare a SE în acest studiu (13%), nivelurile subterapeutice constituind 51,6%, similar cu rapoartele anterioare la adulți (20-27%)[19]. O metaanaliză a SER pediatric a raportat o mortalitate de 16%; studiile mai recente raportează rate de până la 3,7%[20]. Studiile efectuate pe populația adultă raportează rate de mortalitate de 5-35% în SER, în timp ce SER din studiile pediatrice a avut o rată a mortalității în jur de 20% [21]. Studiul nostru a raportat o rată de mortalitate de 10,9%, cu preponderență în cazul SER.

Studiul nostru a atestat un prognostic nefavorabil de șapte ori mai mare la copiii cu SER, comparativ cu copiii ce au dezvoltat SE (RP = 7,0; 95% ÎI : 1.6-22.3), rezultat similar cu alte studii efectuate [22, 23].

### Concluzii:

1. Proporția ridicată a SER la pacienții având drept cauză etiologică infecții ale SNC, mortalitatea ridicată în grupul copiilor cu SER și ratele mari ale prognosticului nefavorabil la distanță au o importanță majoră pentru gestionarea acestor cazuri.
2. Identificarea timpurie a SER în secțiile de terapie intensivă și celor de primiri urgente contribuie la reducerea mortalității în acest grup de copii.
3. Studiul a arătat că majoritatea pacienților cu SER au diverse infecții ale SNC drept cauză etiologică, de aceea ar trebui inițiat tratamentul antibacterian chiar din primele minute ale SER.
4. Pe perioada gestionării copiilor cu infecții ale SNC, medicii curanți trebuie să fie conștienți de riscul ridicat de dezvoltare al SER, iar acest risc trebuie să fie în mod urgent gestionat într-o unitate de terapie intensivă, pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea din cauza acestei afecțiuni neurologice severe.
5. Pe lângă infecții, o altă cauză etiologică importantă a SER evidențiată în studiul nostru este nerespectarea regimului de administrare a DrAE; aceasta poate fi evitată prin ameliorarea compliancei medic-pacient.

## BIBLIOGRAFIE

1. Newton CR, Neville BG: Paediatric neurology: advances on many fronts. *Lancet Neurol.* 2009, 8:14-15. 10.1016/S1474-4422(08)70276-X
2. Singh RK, Stephens S, Berl MM, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology.* 2010, 23:636642. 10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x
3. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014, 23:1652-1660.
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015, 56:15151523. 10.1111/epi.13121
5. Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, et al. Refractory status epilepticus in children: intention-to-treat with continuous infusions of midazolam and pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med.* 2016, 17:968-975. 10.1097/PCC.0000000000000900
6. Modi AC, Guilfoyle SM, Mann KA, Rausch JR. A pilot randomized controlled clinical trial to improve antiepileptic drug adherence in young children with epilepsy. *Epilepsia.* 2016, 57:6975. 10.1111/epi.13289
7. Sánchez Fernández I, Jackson MC, Abend NS, et al. Refractory status epilepticus in children with and without prior epilepsy or status epilepticus. *Neurology* 2017;88:386-94.
8. Sinha S, Prashantha DK, Thennarasu K, Umamaheshwara Rao GS, Satishchandra P. Refractory status epilepticus: a developing country perspective. *J Neurol Sci* 2010;290:60-5.
9. Tripathi M, Vibha D, Choudhary N, et al. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. *Seizure* 2010;19:109-11.
10. Gulati S, Kalra V, Sridhar MR. Status epilepticus in Indian children in a tertiary care center. *Indian J Pediatr* 2005;72:105-8.
11. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
12. Lacroix J, Deal C, Gauthier M, Rousseau E, Farrell CA. Admissions to a pediatric intensive care unit for status epilepticus: a 10-year experience. *Crit Care Med.* 1994, 22:827-832.
13. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
21. Oh HH, Kwon SH. Clinical features of children with febrile status epilepticus. *J Korean Child Neurol Soc* 2006;14:105-12.
14. Mishra D, Sharma S, Sankhyan N, et al. Consensus guidelines of management of childhood convulsive status epilepticus. *Indian Pediatr* 2014;51:975-90.
15. Kang DC, Lee YM, Lee J, Kim HD, Coe C. Prognostic factors of status epilepticus in children. *Yonsei Med J* 2005;46:27-33.
16. Singhi S, Banerjee S, Singhi P. Refractory status epilepticus: role of continuous diazepam infusion. *J Child Neurol* 1998;13:23-6.
17. Watemberg N, Segal G. A suggested approach to the etiologic evaluation of status epilepticus in children: what to seek after the usual causes have been ruled out. *J Child Neurol.* 2010, 25:203-211. 10.1177/0883073809337032
18. Kravljanc R, Jovic N, Djuric M, et al. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: a study of 302 cases. *Epilepsia.* 2011, 52:358-363. 10.1111/j.1528-1167.2010.02943.x.
19. Dragoumi P, Tzetzis O, Vargiami E, et al. Clinical course and seizure outcome of idiopathic childhood epilepsy: determinants of early and longterm prognosis. *BMC Neurology.* 2013, 13:206. 10.1186/1471-2377-13-206.
20. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012, 17:3-23. 10.1007/s12028-012-9695-z.
21. Sánchez Fernández I, Abend NS, Arndt DH, et al. Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults: a retrospective multicenter study. *J Pediatr.* 2014, 164:339-346. 10.1016/j.jpeds.2013.09.032
22. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol.* 2010, 67:931-940. 10.1001/archneurol.2010.169
23. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia.* 2009, 50:2147-2153. 10.1111/j.15281167.2009.02075.x.