

CRIZELE EPILEPTICE ÎN BOLILE GENERALE

S. Nica, I. Davidescu
Spitalul Clinic Colentina

REZUMAT

Diagnosticul de epilepsie implică un diagnostic diferențial, o clasificare a epilepsiilor și, dacă este posibil, cauza acesteia. Studii efectuate pe populații neselectate arată că se poate identifica cauza crizelor doar la 1/3 dintre cei diagnosticați și, de multe ori, cauzele sunt multiple. Anamneza este adesea edificatoare în ceea ce privește etiologia crizelor. Insuficiențele organice predispun la crize, atât parțiale, cât și generalizate. Creșterea accesibilității și complexității intervențiilor cardio-vasculare a determinat și creșterea numărului de pacienți urmăriți post operator, ce pot avea complicații diverse, inclusiv crize. Multe medicamente se asociază cu creșterea frecvenței crizelor, atât în doze terapeutice, cât și în doze toxice. Întreruperea bruscă a anticonvulsivantelor este cunoscută ca fiind cauză frecventă de apariție a crizelor. Crizele generalizate și statusul epileptic pot anunța stadiul final de evoluție a unui pacient cu SIDA. Crizele apar frecvent la pacienții ce au suferit un transplant de organ. Crizele pot fi prima manifestare a unei encefalopatii hipertensive. Tulburările electrolitice sunt cauze frecvente pentru apariția crizelor.

Cuvinte cheie: epilepsie secundară; medicamente epileptogene; SIDA; transplant de organe; hipertensiune arterială

ABSTRACT

The diagnosis of epilepsy is a three-step process, consisting of the differential diagnosis, classification of seizures and epilepsy, and definition of the cause. Unselected population-based studies indicate that the cause can be identified in approximately one-third of cases, and for many patients seizures may have multifactorial causes. The clinical history is very important for a positive diagnosis and for the etiology of seizures. Any organ failure can predispose patients to develop convulsive and nonconvulsive seizures. Due to the increased of sophistication and availability for the cardiopulmonary bypass surgery, many patients can have complications, including seizures. Many medications are associated with an increased risk of seizures, at both erapeutic and toxic doses. Antiepileptic drugs withdrawal is well known as a cause of seizures. Generalised seizures and status epilepticus can be the signal of the terminal stage of a patient with AIDS. Seizures are common in patients who have undergone organ transplantation. Seizures may be the first manifestation of hypertensive encephalopathy. Disturbances of electrolyte and glucose homeostasis commonly cause seizures.

Key words: secondary epilepsy; epileptogenic drugs; AIDS; organ transplantation; hypertension

Crizele epileptice sunt manifestări relativ frecvente în multe boli generale, fiind secundare unor cauze multiple. Crizele neconvulsive necesită o abordare specială, nefiind recunoscute fără o electroencefalogramă. Managementul crizelor din bolile sistemice trebuie să urmărească corectarea cauzelor ce au determinat tulburările respective și necesită în general terapie anticonvulsivantă pe durată scurtă de timp. Pacienții cu boli generale, cu crize intercurante izolate, NU au epilepsie și nu necesită terapie de lungă durată cu anticonvulsivante, dacă sunt corectate cauzele determinante pentru crize.

Crizele pot fi convulsive sau neconvulsive, focale, generalizate sau focale cu generalizare secundară. În special medicii ne-neurologi trebuie să aibă în vedere posibilitatea existenței crizelor neconvulsive. Crizele electrice pot apărea și fără manifestări motorii la pacienții cu afecțiuni grave care primesc terapie miorelaxantă.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CRIZELOR EPILEPTICE

Sincope:

- reflex sincopal:
 - postural
 - psihogenic
 - sincopă micțională
 - Valsalva

- sincopa cardiacă:
 - aritmii (blocuri, tahicardii)
 - boli valvulare (stenoza aortică)
 - cardiomiopatie
 - șunturi
 - insuficiența de perfuzie
 - hipovolemia
 - sindrom de insuficiență autonomă

Atacuri psihogene

- pseudocrize
- atacuri de panică
- hiperventilația

Atacuri ischemice tranzitorii

Migrene

Narcolepsia

Hipoglicemia

Cauzele crizelor în bolile neurologice și generale sunt numeroase:

Boli neurologice

- *Infecții:* meningite, encefalite, abcese cerebrale
- *Tumori primare* (benigne sau maligne: gliome, meningioame) sau metastaze cerebrale (secundare cancerelor generale)
- *Accidente vasculare* sicehemic sau hemoragice
- *Congenitale:* leucodistrofii, sindromul Down, tezurismoze, malformații arterio-venoase, scleroza tuberoasă

- *Traumatisme cerebrale* (obstetricale, tardive difuze sau cu fracturi cu înfundare)
- *Degenerative*: Boala Alzheimer, Creutzfeldt-Jacob, Pick, Batten
- *Tromboză venoasă cerebrală*
- *Embolii cerebrale*
- *Hematoame sub sau extradurale*
- *Encefalopatii toxice*
- *Vasculite ale SNC*
- *Altele: boli demielinizante*

CAUZE GENERATOARE PROVOCATOARE DE CRIZE

1. Insuficiențe organice

- **Endocrină:**
 - Tiroidiană:
 - mixedem (crize convulsive)
 - hipertiroidiană (mai puțin)
 - Paratiroidiană:
 - hipoparatiroidism – convulsii
 - hiperparatiroidism – rar convulsii
 - Pancreatică:
 - hipoglicemia (< 40mg/dl)
 - hiperglicemia (în comele hiperosmolare mai frecvent decât în cele cu cetoacidoză diabetică)
 - hiperinsulinism (adenoame, hiperplazie, adenocarcinoame)
 - Boala Addison
 - Sindrom Cushing
 - Hipopituitarism
- **Respiratorie** – acidoza respiratorie

2. Encefalopatii hipoxico-ischemice

3. Chirurgia coronariană-by pass coronarian

4. Tulburări electrolitice

- hiponatremia (< 115 mmol/l sau instalare rapidă)
- hipernatremia – poate determina crize, mai ales în timpul rehidratării
- hipomagnezemia (< 0,8 mmol/l)
- hipocalcemia – predispoziție la crize focale și generalizate
- hipoglicemia și hiperglicemia
- deshidratarea
- acidoza metabolică

5. Medicamente sau alte substanțe

- medicamente în doze terapeutice sau toxice
- întreruperea unor medicamente
- excesul de alcool sau întreruperea aportului de alcool
- abuzul de droguri

6. Encefalopatia hipertensivă

7. Infecții

- afectarea directă a SNC
- febra
- HIV
- malarie
- terapia antiinfecțioasă

8. Boli de țesut conjunctiv și hematologice

- lupus eritematos
- purpura Henoch-Schönlein
- sclerodermie
- purpura trombocitopenică
- reumatismul articular acut
- boala Hodgkin
- mielom multiplu
- leucemii
- policitemie
- trombocitemie
- anemie drepanocitară

9. Transplantul de organe

- terapia imunosupresoare
- infecții oportuniste
- anomalii metabolice
- afectări hipoxice sau ischemice ale creierului
- factori necunoscuți

10. Cancer

- metastazele cerebrale
- metastazele leptomeningeale
- infecții oportuniste
- modificări metabolice
- terapia anticanceroasă

Trebuie căutată cauza inițială a crizelor și intervenit la acest nivel pentru ca pacientul să primească terapia cea mai potrivită. La pacientul cu o boală generală cu crize nou apărute, este necesar să se elimine o cauză neurologică a acestora, ceea ce implică o examinare atentă a pacientului și investigații paraclinice adecvate (imagistice, LCR). În crizele focale, cu sau fără generalizare secundară, clinicianul trebuie să elimine mai întâi o leziune structurală a creierului. La pacienții cu boli vasculare difuze, vârstnici, boala aterosclerotică focală poate avea rol de focar epileptogen.

În prezent se acceptă tot mai mult că multe anomalii genetice moleculare duc la apariția epilepsiei idiopatice; în mod similar, anomalii biochimice care afectează excitabilitatea neuronală apar la pacienții cu boli generale și pot duce la crize. În majoritatea cazurilor, mecanismul nu este pe deplin elucidat, fiind necesare studii suplimentare.

În afara bolilor neurologice, mulți factori la pacienții cu stări critice scad pragul de excitabilitate:

insuficiențele organice, chirurgia cardiacă, modificările electrolitice, întreruperea anumitor medicamente sau droguri (recunoscute sau nu), encefalopatiile ischemice-hipoxice. Crizele sunt în general multifactoriale, dar de obicei se evidențiază o anomalie predominantă, situație importantă pentru abordul corect al acestor pacienți.

Bolile generale pot produce crize și la pacienții epileptici, nu doar la cei fără epilepsie diagnosticată. Deoarece nu apar crize la toți pacienții cu boli grave generale, pare că aceștia ar avea o suferință subclinică, ce se manifestă în situația afecțiunilor severe generale. Managementul acestor pacienți este similar cu al celor la care crizele sunt exacerbate de boala sistemică.

Crizele neconvulsive, uneori chiar statusul de acest tip, este tardiv recunoscut și diagnosticat, situație importantă, deoarece prognosticul statusului epileptic este direct legat de durata lui. Clinicienii ar trebui să se gândească la status epileptic ori de câte ori au un pacient cu o boală sistemică gravă, în stare de confuzie, stupor, sau comă de etiologie neclare (mai ales în prezent când, prin noile metode de îngrijire în serviciile de terapie intensivă, tot mai mulți pacienți cu insuficiențe organice grave supraviețuiesc).

FACTORI CE REDUC PRAGUL EPILEPTIC

Insuficiențele organice

Indiferent de organ, predispuși la crize. Crizele neconvulsive și statusul epileptic pot fi relativ frecvent întâlnite la acești pacienți. De aceea, o electroencefalogramă poate fi de un real folos la pacienții stuporoși sau comatoși.

Insuficiența hepatică și renală determină adesea crize și determină probleme de dozaj al anticonvulsivantelor și de monitorizare, datorită modificărilor de farmacocinetică și farmacodinamică. Chiar disfuncții minore (hiperamoniemia izolată) pot duce la crize. Modificarea metabolismului, în special cel al agenților anticonvulsivi, este de luat în seamă la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (prelungirea efectului agonist gamma-aminobutiric al dozelor standard de benzodiazepine poate duce la comă indusă medicamentos). Ar fi util să se monitorizeze nivelurile plasmatiche ale agenților anticonvulsivi și nivelurile libere ale medicamentelor. Pacienții cu insuficiență hepatică pot avea niveluri plasmatiche ale albuminelor normale, dar cu o abilitate de legare proteică scăzută, ceea ce determină creșterea nivelurilor libere ale drogurilor. Gabapentinul poate fi opțiunea de primă alegere la pacienții cu afectare hepatică, fiind eliminat exclusiv renal (se poate asigura aportul pe sondă naso-gastrică, dar nu se poate obiectiva absorbția adecvată, nefiind o metodă de determinare a nivelurilor plasmatiche de rutină).

Uremia poate să determine mioclonii multifocale sau crize generalizate. Encefalopatia hipertensivă și terapiile medicamentoase (eritropoietina, ciclosporina) pot exacerba sau produce crize la pacienții cu insuficiență renală. A fost descrisă apariția crizelor după 24-48 ore de la dializă prin intoxicație cu apă. Mai rar se poate întâlni după dializă la pacienți ce sunt tratați cu fenitoin, fenobarbital, valproat de sodiu. Demența pacienților dializați se caracterizează prin unde lente pe traseele EEG care se asociază cu crize.

Encefalopatia hipoxic-ischemică

După stop respirator poate fi urmată de crize. Unii pacienți pot dezvolta status epileptic mioclonic cu prognostic infaust.

Chirurgia coronară cu by-pass coronarian

Au fost raportate 8 cazuri la 2000 de intervenții, la pacienți fără leziuni focale evidențiabile.

Modificările electrolitice

Apar frecvent crize la pacienți cu hiponatremie, mai ales la valori ale sodiului sub 115 mmol/l, sau în situația scăderii rapide a valorilor natremiei. Se întâlnește mai frecvent la copii în situația hipotermiei. Și hipernatremia poate duce la crize, în perioadele de rehidratare. Hipomagnezemia (sub 0,8 mmol/l) poate cauza crize și este obligatorie corectarea ei la pacienții cu crize. Hipocalcemia predispozează la crize focale sau generalizate. Atât hipoglicemia, cât și hiperglicemia sunt cauze importante pentru crize. O glicemie sub 40 mg/dl se poate însoți de semne focale neurologice. Hipoglicemia coexistă adesea cu întreruperea aportului de alcool. Crizele parțiale complexe nocturne sau la trezire pot fi dovada unui insulinom. Hipoglicemia recurentă nocturnă poate mima o demență, iar hipoglicemia prelungită și severă poate cauza demență. Crizele apar mai frecvent în comele hiperglicemice hiperosmolare necetonice, decât în cele cu cetoacidoză diabetică.

Medicamente, întreruperea unor medicamente, alcoolul și drogurile

Se pot asocia adesea cu o incidență crescută a crizelor, fără a se cunoaște deplin mecanismul lor de apariție:

- *Medicație în doze terapeutice:*
 - fenotiazine
 - antibiotice (beta-lactamine, imipenem, quinolone)
 - agenți chimioterapici (etoposide, cisplatin)
 - imunosupresoare (ciclosporina, tacrolimus)
 - eritropoietina
 - isoniazida (la alcoolici)

- *Medicație supradozată:*
 - antidepresivele
 - teofilina
 - baclofen
 - anticonvulsivante (fenitoin, carbamazepina)
 - antimicrobiene (antibiotice), aciclovir, amfotericina B
 - narcotice (meperidina)
 - agenți anesteziți (lidocaina)
 - antiaritmicele (mexiletine)
- *Întreruperea medicației:*
 - anticonvulsivante
 - benzodiazepine
 - baclofen
 - narcotice
- *Întreruperea alcoolului:* crizele apar la 6-48 de ore de la ultimul aport de alcool, dar acest interval se poate prelungi până la 7 zile.
- *Abuzul de alcool* – la valori ridicate ale alcoolemiei
- *Abuz de droguri:*
 - cocaină
 - phencyclidine
 - amfetamine (inclusiv extasy, care poate da și rabdomioliză și insuficiență hepatică)
 - opiacee (inclusiv heroina)
- *Substanțe de contrast*
- *Vaccinuri (prin mecanism febril)*
Fenotiazinele scad pragul convulsivant mai mult decât butirofenonele, și de aceea haloperidolul este

tranchilizantul de elecție la pacienții agitați cu risc crescut de crize. Teofilina acționează mai degrabă printr-o toxicitate cronică decât prin intoxicație acută.

Encefalopatia hipertensivă

Crizele pot fi prima manifestare clinică, asociindu-se cu stări confuzionale și tulburări de vedere. În eclampsie se poate asocia cu o leucoencefalopatie posterioară.

Infecții

Orice pacient cu semne de infecție și crize trebuie inițial investigat pentru o eventuală infecție a SNC, imagistic și examenul LCR. Febra însăși precipită crizele, mai ales la copii, dar și la adulți, în condițiile asocierii altor factori favorizanți pentru crize. Pacienții infectați HIV au frecvent crize atât prin afectarea SNC prin HIV, cât și prin infecții secundare (toxoplasma, criptococ), la care se asociază disfuncții organice diverse.

La pacienții care călătoresc în zonele endemice pentru malarie, trebuie să luăm în calcul și posibilitatea unei astfel de infecții.

Transplantul de organe

Se asociază frecvent cu crize. Există studii care au arătat că un procent de 20% dintre copiii ce au primit un rinichi fac crize, 4% dintre primitorii unui ficat au crize tonico-clonice generalizate, la care cu siguranță s-ar putea adăuga crizele neconvulsive nediate diagnosticate.

BIBLIOGRAFIE

- American Epilepsy Society, 1996 Annual Meeting, San Francisco, California** – Seizures in Systemically Ill. *Patients*, 19-25.
- Smith DF, Appleton RE, Mackenzie JM, Chadwick DV** – *An Atlas of Epilepsy*, 1998, 7-53.
- Kaplan PW** – Nonconvulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia*, 37, 1996, 643-650.