

EPILEPSIA ADULTULUI – GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Cristina Panea, O. Băjenaru, A. Șerbănescu

I. DEFINIȚIE, TERMINOLOGIE

Epilepsia – suferință cronică cerebrală manifestată prin crize epileptice recurente, spontane.

Criza epileptică – episod brusc, stereotip de manifestare motorie, senzitivă, senzorială, comportamentală și/sau modificare a stării de conștiență ce se datorează activării bruște, necontrolate, a unei populații neuronale.

Crize epileptice repetate = apar la intervale scurte de timp (minute, ore) separate de intervale de normalitate clinică (interval liber).

Stare de rău epileptic (status epileptic) = crize repetate neîntrerupte de revenire la normalitate (fără interval liber).

Crize epileptice morfeice (hipnice) = crizele care apar în timpul somnului.

Sindromul epileptic = manifestare epileptică definită de elemente clinice (tipul semiologic de criză epileptică), electroencefalografice, status neurologic, etiologie, prognostic și uneori răspuns terapeutic.

II. DIAGNOSTICUL EPILEPSIEI

În etape standardizate, pe baza elementelor clinice, electroencefalografice, a investigațiilor de laborator și neuroimagistice (figura 1):

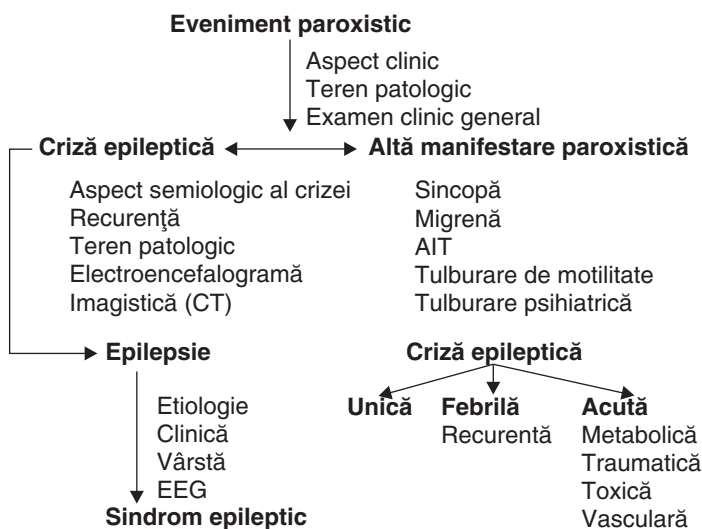
Etapa 1: Stabilirea diagnosticului de criză epileptică

1. Analiza aspectului clinic al manifestării paroxistice obținut prin:

- observație directă – dacă se petrece în prezența examinatorului;
- relatarea pacientului;
- relatarea unor martori oculari.

Elementele de diagnostic oferite de observația directă sau anamneză sunt:

- Circumstanțele de apariție (unde, când, starea de activitate);

**Figura 1**

- Modul de debut și posibile manifestări premergătoare;
 - Semnele clinice și/sau simptomele ce caracterizează atacul;
 - Durata totală a manifestării;
 - Modul de încetare a manifestării;
 - Starea clinică reziduală.
2. Anamneză: antecedente heredocolaterale și personale, patologie asociată
 3. Examen clinic general și neurologic

Diagnosticul pozitiv de criză epileptică este susținut de:

- Debut brusc (paroxistic);
- Durată scurtă (secunde-minute);
- Semne de suferință a unei arii cerebrale (ex: mișcări sau posturi involuntare; halucinații vizuale, auditive, olfactive; parestezii etc.);
- și/sau modificarea stării de conștiență, cu sau fără păstrarea posturii, cu amnezia totală a episodului;
- Sfârșit brusc, cu revenirea la statusul anterior crizei;
- Post-criză: somnolență, mialgii, confuzie-tranzitorii.

Diagnosticul diferențial al crizei epileptice se face cu alte manifestări paroxistice ce denotă o suferință cerebrală primară (dar de altă natură) sau secundară. Iată câteva dintre acestea, mai frecvent întâlnite (tabelul 1).

Diagnosticul crizei epileptice continuă cu *determinarea formei semiologice de criză* – criterii clinice și electroencefalografice (Comisia de clasificare și Terminologie a Ligii

Tabelul 1

Boli cerebrale primare	Atacul ischemic tranzitor	Vârstă înaintată Teren vascular cunoscut sau probabil Durată lungă (15 min – ore) Semne neurologice teritoriu vascular Tulburări cardiovasculare asociate
	Migrena neurologică	Istoric familial sau personal Cefalee, premergătoare, tipică Fenomene asociate: vărsături, fotofobie, fonofobie Durată mai lungă
	Distonii, diskinezii, mioclonii	Durată lungă Semne neurologice antecedente sau asociate sugestive
Boli psihiatrice		Durată variabilă Teren psihiatric cunoscut Manifestări polimorfe, nesistematizate
Tulburări hemodinamice sistemice: sincopa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cardiacă: <ul style="list-style-type: none"> – insuficiență cardiacă – blocuri de conducere – tulburări paroxis-tice de ritm – obstructive (cardio-miopatie obstructivă, stenoză aortică, mixom atrial) 2. Ortostatică: <ul style="list-style-type: none"> – idiopatică – hipovolemică – neurologică (neuropatie autonomă) – medicamentoasă (beta-blocante) 3. Vaso-vagală: <ul style="list-style-type: none"> – reflex vaso-vagal (micțiune, durere) – boală de sinus carotidian 4. Boală cerebrovasculară: trombotică, embolică 5. Hiperventilație 	<ul style="list-style-type: none"> • Debut relativ brusc, legat de schimbarea poziției • Fenomene premergătoare prezente: slăbiciune musculară generalizată, scăderea globală a acuității vizuale • Manifestări asociate: paloare, tulburări vegetative, hipotensiune arterială
Dezechilibre metabolice	<ul style="list-style-type: none"> • Criza hipoglicemică • Dezechilibre electrolitice 	

Internaționale Împotriva Epilepsiei, 1981 – anexa 1). Tipul de criză epileptică este definit, potrivit noilor propuneri ale Ligii Internaționale de Luptă Împotriva Epilepsiei (ILAE) ca având un mecanism fiziopatologic și un substrat anatomic bine precizate și unice, constituind punctul de plecare pentru un diagnostic etiologic, definirea unui sindrom și stabilirea conduitei terapeutice.

Examen de etapă (4): electroencefalograma (EEG)

În funcție de extensia manifestărilor clinice și aspectul electroencefalografic, crizele epileptice se împart în crize parțiale și crize generalizate.

I.A. Crizele parțiale

Conform noului consens propus de ILAE se vor numi *crize focale* și este preferabil ca referirea la ele să se facă utilizând direct termenul semiologic ce le caracterizează (ex: crize oculogire).

Crizele focale se caracterizează prin:

- simptome sau semne clinice sugestive pentru localizarea focarului, dar fără pierderea stării de conștiență/cu afectarea ei parțială în criza focală temporală;
- se poate continua cu criză generalizată (care primește numele de secundar generalizată);
- anomalie focală EEG.

Crizele focale

a. Crize motorii: focar în lobul frontal controlateral manifestării clinice. În funcție de aria motorie implicată, se descriu mai multe forme de crize parțiale motorii:

- *Crize motorii strict localizate* – contracții tonice sau clonice limitate la un segment de membru sau la un membru, fără tendință de iradiere; electroencefalografic, (EEG) se evidențiază un focar iritativ (aspect de poli-vârf, vârf-undă sau undă teta ascuțită) limitat în aria 4.
- *Crize motorii jacksoniene* – contracții tonice urmate de convulsii ce apar la nivelul unui segment și se extind progresiv pe tot hemicorpul (clasic cu debut distal la membrul superior și extensie ce cuprinde tot membrul superior, apoi hemifața și apoi membrul inferior) și regresie în ordinea inversă apariției, postcritic putând apărea deficit motor sau/și afazie (paralizie postcritică Todd); EEG – focar iritativ prerolandic (arie motorie principală).

- *Crize versive* – devierea conjugată a capului și globilor oculari spre partea opusă focarului (adversive, controverse), sau mai rar, spre focarul epileptic (versive sau ipsiversive); EEG – focar iritativ frontal (arie 8), foarte rar temporal sau parietal.
 - *Crize oculo-clonice* – clonii ritmice, conjugate ale globilor oculari în plan lateral cu durată de 1-2 minute, finalizate printr-o deviere tonică conjugată, leziunea afectând atât lobul frontal (aria 8) cât și lobul occipital (aria 19, care conferă aspectul de ritmicitate); EEG – focar iritativ fronto-central cu tendință la generalizare.
 - *Crize posturale/hemicorp* – torsionarea trunchiului spre partea opusă focarului, ridicarea membrului superior controlateral focarului, extensia și pronția membrului superior de aceeași parte, extensia membrului inferior; EEG – focar iritativ central (arie motorie suplimentară).
 - *Crizele de arie motorie suplimentară* – ridicarea membrului superior opus în poziție de abducție și flexie, devierea capului și globilor oculari de aceeași parte, oprirea vorbirii urmată de repetarea unei silabe sau a unui cuvânt (palilalie paroxistică); se poate bilateraliza; EEG – focar iritativ central (arie motorie suplimentară); în cazul bilateralizării, focarul apare în ambele emisfere sau apare o activitate iritativă generalizată (vârf-undă).
 - *Crize afazice* – afazie tranzitorie de tip expresiv (arie 44) sau receptiv (Wernicke); EEG – focar iritativ fronto-temporal anterior.
 - *Crize operculare* – hipersalivație și masticție (focar la nivelul operculului rolandic, insular); EEG – focar iritativ fronto-temporal.
 - *Crize fonatorii* – oprirea vorbirii (baraj verbal) sau repetări de silabe sau cuvinte (vocalizări); EEG – focar iritativ frontotemporal (focar epileptic frontal inferior sau temporal) sau central (arie motorie suplimentară).
- b. Crize senzitive** generate de un focar epileptogen situat în lobul parietal. În funcție de aria afectată, se descriu:
- *Crize somatosenzitive jacksoniene* – paretezii la nivelul hemicorpului opus focarului, cu extensie progresivă similară cu criza motorie de același tip, uneori cu extensie și spre aria motorie principală când se însoțește

de senzație de mișcare a unui membru; EEG – focar iritativ centro-parietal (arie senzitivă principală).

- *Crize de arie senzitivă secundară* – senzație paroxistică de amorțeală sau de frig pe ambele hemisfere; EEG – focar iritativ central (arie senzitivă secundară, are reprezentare bilaterală).

c. *Crizele senzoriale*

- *Vizuale:*
 - *iluzionale:* perceperea deformată (dimensiune, formă, distanță, poziție) a obiectelor și spațiului înconjurător; focar la nivelul ariei 17 sau temporal (dau sentimentul de ireal afectând și starea de conștiință); EEG – focar iritativ occipito-temporal;
 - *halucinatorii:* simple, sub formă de scintilații punctiforme, liniare, geometrice în hemicâmpurile opuse focarului occipital, cu corespondent iritativ EEG; complexe, sub formă de figuri, peisaje dinamice, de obicei ca manifestare în criza parțială complexă prin focar temporal;
 - *agnozice:* incapacitatea de a recunoaște imaginile obiectelor și persoanelor; focar la nivelul răspânției temporo-parieto-occipitale;
- *auditive:*
 - *iluzionale:* perceperea deformată a sunetelor (ca intensitate, tonalitate, distanță) reale; focar temporal;
 - *halucinatorii:* percepția unor sunete elementare inexistente (focar în aria primară auditivă) sau a unor sunete complexe inexistente (voci, ordine; focar auditiv primar extins către ariile temporale integrative – în criza parțială complexă);
 - *agnozice:* incapacitatea de a recunoaște sunete complexe familiare.
- *Olfactive, gustative:*
 - *iluzionale:* perceperea paroxistică denaturată a unor mirosuri existente (focar la nivelul uncusului hipocampic) sau gusturi (ariile gustative sau cele din vecinătate);
 - *halucinatorii:* perceperea unor mirosuri sau gusturi ireale (halucinații simple) cărora li se atribuie și o sursă (halucinații complexe – dreamy-state); în crizele uncinatate.
- *Vestibulare:*
 - *iluzionale:* senzație de plutire; focar temporal;

- *halucinatorii*: senzație de rostogolire, rotire, alunecare a obiectelor sau a bolnavului; focar temporal, parietal sau parieto-occipital.

d. Crize vegetative

- *Crize de hiperhidroză* – generalizate sau localizate; tumori de lob frontal, de ventricul III, encefalite;
- *Crize de hipertermie* – tumori de nuclei bazali, glandă pineală, encefalite;
- *Crize respiratorii* – hiperpnee paroxistică de 1-2 minute, apoi apnee; tumori hipotalamice;
- *Crize vegetative diencefalice*: anterioare – vasodilatație, hipertensiune arterială, tahicardie, tahipnee, midriază, hipersalivație, hipersudorație (leziuni anterioare de ventricul III); posterioare – hipertermie, spasme faciale, rotația capului, masticăție, mișcări coreiforme, halucinații auditive și vizuale (leziuni posterioare de nuclei bazali);
- *Crize de hipertensiune arterială* – durată de 10-20 min; leziuni frontale și de pol temporal;
- *Crize vagale de arie 13* – paloare, dispnee, hipotensiune marcată, bradicardie, hipermotilitate digestivă; EEG – traseu lezional bifrontal (teta-delta).

e. Crize cu simptome psihice

- *Cu simptome psihosenzoriale* – halucinații complexe;
- *Cu simptome cognitive* – senzație de vis, de familiaritate (*déja vu*), de înstrăinare (*jamais vu*), de dedublare a personalității, de memorie panoramică, de idee forțată;
- *Cu simptome afective* – anxietate, depresie, euforie, furie, erotice.

Criza parțială simplă poate evolua către:

- criză focală complexă;
- criză generalizată;
- stare de rău epileptic focal: repetarea crizei, fără întrerupere, timp de ore, zile (ex.: epilepsia parțială continuă – crize jacksoniene repetate cu mioclonii intercritic în același teritoriu, status epileptic unilateral de tip mioclonic – mioclonii palpebrale, crize oculogire sau mioclonii ale membrului superior ce se extind la membrul inferior homolateral, conștiență păstrată sau comă cu tulburări vegetative, posibil deficit motor asociat, modificări EEG la nivelul emisferului controlateral) (tabelul 2).

Tabelul 2

Diagnosticul diferențial al crizelor parțiale simple

	Debut	Durata	Manif. clinică	Semne asociate	Etiologie	Aspect EEG
Ticuri	Brusc, la orice vârstă, accentuat emoțional	Lungă (săptămâni – ani)	Mișcări sau vocalizări stereotipe repetate	Absente sau comportamentale (boala ticurilor)	Psihogenă sau genetică (boala ticurilor)	Normal
Distonii,	Brusc (acute) sau insidios	Minute – ani, continue	Blefarospasm, hemispasm facial, torticolis, alte posturi distonice	Absente sau ale bolii generatoare	Idiopatic sau secundare: toxic medicamentoase (psi-hotrope, metoclopramid) sau cerebrale (vasculare, tumorale, traumatice)	Normal sau specific suferinței cerebrale cauzatoare
Mioclonii	Brusc (la trezirea din somn) sau insidios (secundare)	Minute – ore, ani	Mioclonii localizate sau generalizate la nivelul membrilor, feței	Absente sau ale cauzei generatoare	Benigne (ereditare), secundare (ex. tulburări electrolitice, anoxie cerebrală, boli degenerative)	Normal sau modificări difuze (secundare)
Migrenă	Lent (minute)	Minute	Parestezii, deficit motor, tulburări vizuale	Cefalee sub formă de hemicranie, vărsături	Ereditară	Normal, rareori patologic
Accident vascular ischemic tranzitor	Brusc	Minute – ore	Parestezii, deficit motor, vertij, deficite senzoriale	Tulburări circulatorii, cardiace	Boala vasculară cerebrală (atero-trombotică), boală cardiacă emboligenă	Normal sau modificat diferit de cel epileptic
Tulburări somn	Brusc	Minute	Bruxism, verbalizări, distonii, mioclonii	Insomnie, somnolență diurnă, tulb. afective	Idiopatică, secundară	Confirmare polisomnografică

I.B. Crizele focale complexe/temporale sau de regiune temporo-parieto-occipitală

Diagnosticul pozitiv:

- Debut brusc
- Durată de secunde – 2-3 minute
- Manifestare clinică ce constă în:
 - *modificarea stării de conștiență* – inabilitatea de a răspunde adecvat la stimuli exteriori datorită afectării percepției și/sau capacității de răspuns; pacientul pare neatent, confuz sau obnubilat, nu răspunde sau răspunde eronat la ordine verbale;
 - *automatisme motorii* – comportament stereotip, uneori ritmic, ce continuă activitatea anterioară crizei (eupraxis) sau apariția unor manifestări motorii simple (clipit frecvent, mestecat, înghițit, frecare a mâinilor etc) sau complexe:
 - *automatisme gestuale* – mișcări de îmbrăcare-dezbrăcare, căutare, aranjare a hainelor, aranjare a obiectelor, apărare;
 - *automatisme verbale* – repetare a ultimului cuvânt pronunțat la începutul crizei, repetarea unor întrebări sau fraze, exclamații;
 - *automatisme mimice* – imobilitate (aspect de mască), indiferență, frică, bucurie, concentrare;
 - *automatisme ambulatorii* – deplasare în spațiu pe distanțe și durate variabile (minute, ore), timp în care efectuează activități normale sau pot comite acte antisociale; pot fi activate de somn;
 - *automatisme rotatorii* – mișcare circulară, rotație a pacientului în spațiu sau în jurul propriei persoane (giratoriu);
 - *automatisme gelastice* – accese de râs
 - sfârșit brusc, cu normalizarea stării de conștiență, dar amnezia totală sau parțială (lacunară) a crizei;
 - aspect EEG de focar iritativ situat temporo-frontal sau centro-parietal.

Desfășurarea crizei este variabilă (uneori chiar la același pacient), tulburarea de conștiență poate apărea prima sau poate fi precedată de manifestarea focală simplă – care capătă atribut de aură (frecvent senzorială, discognitivă) – sau de automatism motor.

Criza focală complexă poate evolua către:

- criză epileptică generalizată;
- stare de rău focal complex: repetarea crizelor timp de ore sau zile, fără ca pacientul să-și recapete luci-

ditatea între două crize, timp în care prezintă automatisme motorii variate, simple și complexe, asociate cu manifestări psihiatrice (automatism ambulator cu dezvoltarea unui comportament inadecvat, uneori antisocial, manifestări paroxistice de tip psihotic).

Diagnosticul diferențial al crizei focale complexe:

- criză epileptică generalizată de tip absență;
- suferințe cerebrale ce se însoțesc de tulburări mnemice – ex.: amnezia globală tranzitorie (în care însă starea de conștiență este păstrată pe parcursul atacului ce durează câteva ore);
- afecțiuni psihiatrice: hipomania, schizofrenia, atacul de panică etc;
- tulburări metabolice ce asociază manifestări vegetative, stare confuzională;
- tulburări ale somnului: automatism ambulator nocturn, pavor nocturn etc.

II. Crizele generalizate

Crizele generalizate se caracterizează prin:

- pierdere de conștiență cu/fără manifestări motorii bilaterale;
- anomalii electroencefalografice generalizate, cu debut unilateral cu extensie bilaterală sincronă – în criză;
- amnezia crizei.

1. Criza de absență

a. Absența tipică

Diagnostic pozitiv:

- debut brusc, cu întreruperea activităților;
- pierdere completă a conștienței, cu durată 10-20 sec;
- conservarea tonusului muscular (sau variație nesemnificativă) cu păstrarea posturii fixe, imobile, ochii deschiși;
- poate asocia: automatisme simple, limitate (clipit, mestecat, deglutiție) sau mioclonii ale degetelor, sincrone cu descărcările specifice de pe traseul electroencefalografic;
- manifestări vegetative (hipersalivație, hipersudorație, paloare, bradicardie);
- incontinență urinară;
- sfârșit brusc, cu revenirea stării de conștiență și reluarea activităților;
- postcritic, pacientul are amnezia completă a crizei;

poate deduce indirect producerea ei prin percepția întreruperii activității și modificarea elementelor ambientale, dacă durata crizei a fost mai mare de câteva secunde;

- Aspect electroencefalografic:
 - în afara crizei: normal, în limitele aspectului specific vârstei;
 - în criză: complex vârf-undă bilateral, sincron, în toate derivațiile (generalizat) cu frecvență de 3 Hz, concomitent cu criza clinică;
- Crizele pot fi declanșate de hiperventilație și de fotostimulare.

Diagnosticul diferențial ia în considerație alte forme de epilepsie (vezi tabelul 3):

- stări confuzionale secundare unor dezechilibre metabolice;
- tulburări psihiatrice.

b. Absența atipică

Diagnostic pozitiv:

- debut și sfârșit mai lent
- pierderea incompletă sau inconstantă a stării de conștiență
- manifestări asociate importante:
 - mioclonii (absențe mioclonice) generalizate sau localizate, cu corespondent EEG în vârfuri sau vârf-undă de 2-3 sau 4-6 c/s, pe fondul unui polymorfism al traseului; miocloniile determină schimbarea poziției capului și membrelor superioare, mai rar cădere.
 - atonie (absențe amiotonice) – pierderea inconstantă a conștienței, dar cu scăderea bruscă a tonusului muscular, ce poate determina cădere (derobare) sau hipotonie parțială a extremității cefalice (căderea capului pe piept); EEG: descărcări generalizate, sincrone de vârf-undă sau unde lente ascuțite de 2-3 c/s;
 - automatisme (absența cu automatisme) – automatisme la nivelul membrelor și extremității cefalice; EEG: vârf-undă sau polivârfuri generalizate;
 - hipertonie (absențele hipertonice) – pierderea progresivă a conștienței concomitent cu creșterea tonusului muscular, eventual retropulsie;
 - manifestări vegetative – enuretice (pierderi de conștiență, pierdere de urină și complexe vârf-

Tabelul 3

Alte forme de epilepsie: criza parțială complexă, absența atipică

	Absența tipică	Absența atipică	Criza parțială complexă
Debut	Brusc	Relativ brusc	± precedat de criză parțială simplă
Durață	10-20 sec	Zeci sec	Secunde – minute
Pierderea conștienței	Totală	Incompletă	Incompletă
Manifestări asociate	Scurte mișcări automate de clipit	Automatismes simple frecvente, modificări de tonus muscular, fenomene vegetative	Automatismes motorii simple sau complexe
Sfârșit	Brusc	Mai puțin brusc	Posibil scurtă dezorientare postictală
Provocare prin hiperventilație	Frecvent	Rar	Rar
Provocare prin fotostimulare	Frecvent	Rar	Foarte rar
Aspect EEG	Intercritic – normal; în criză: complexe vârf-undă de 3 c/s bilaterale, sincrone	Intercritic – anormal; în criză: complexe vârf undă generalizate de 2-3 c/s,	Intercritic – posibil normal sau focar iritativ temporal sau frontal
Vârsta de apariție	4-20 ani	Oricare	Oricare
Etiologie	Idiopatică	Secundară	Criptonică, secundară
Răspuns terapeutic	Bun	Slab	Slab

undă de 2-3 c/s), vasomotorii, sternutatorii și tusive (afectarea parțială a conștienței și crize de strănut sau tuse);

- aspectul electroencefalografic este caracterizat de un traseu intercritic cu aspect patologic, pe fondul căruia apar în criză descărcări generalizate, sincrone de complex vârf-undă sau polivârf-undă cu frecvență de 2-3 c/s;
- crizele însoțesc de obicei suferințe cerebrale organice și apar concomitent și cu alte tipuri de crize epileptice;
- se pot manifesta și după vârsta de 20 de ani.

Diagnosticul diferențial al absențelor atipice:

- cu alte forme de epilepsie: absența tipică, criza parțială complexă, crizele generalizate tonice, atonice, mioclonice;
- cu afecțiuni ce se însoțesc de modificarea tonusului muscular și cădere;
- tulburări circulatorii (ischemie în teritoriul cerebral anterior, vertebro-bazilar, medulo-spinal), aritmii cardiace, distonii kinesigene, cataplexie, hidrocefalie, neuropatii periferice, parkinsonism, instabilitate posturală la vârstnici, psihogenă;
- mioclonii sau tulburări vegetative din alte boli neurologice sau sistemice;
- tulburări psihice.

Stare de rău epileptic de tip absență – crize repetate fără interval liber (în care pacientul nu-și recapătă starea de conștiență):

- clinic, aspectul global este de afectare variabilă a stării de conștiență (lentoare psihică, dezorientare, somnolență, stupor) care asociază mioclonii, automatisme motorii și uneori și crize epileptice generalizate de tip grand mal.
- Traseul EEG tipic de descărcări vârf-undă de 3 c/s permite diagnosticul diferențial cu: criza focală complexă, stări confuzionale organice, tulburări psihiatrice.

2. Crizele mioclonice

Diagnostic pozitiv:

- Debut brusc;
- Pierderea stării de conștiență;
- Mioclonii generalizate (bilaterale) localizate la nivelul gâtului și umerilor;
- Durată secunde – minute;

- Revenire lentă a stării de conștiență;
- Facilitate de trezirea din somn;
- Aspect EEG specific sindromului epileptic.

Starea de rău epileptic generalizat de tip mioclonic – mioclonii generalizate continue cu durată de ore sau zile, fără afectarea stării de conștiență:

- cauze: epilepsie, intoxicații exogene, anoxie cerebrală prelungită, encefalopatii metabolice.

Diagnostic diferențial:

- Absențele atipice, crizele parțiale simple motorii;
- Miocloniile benigne ereditare;
- Miocloniile secundare din diferite boli neurologice.

3. *Crizele generalizate de tip clonic*

Diagnostic pozitiv:

- Debut brusc, cu pierderea stării de conștiență;
- Atonie sau contracție tonică ce determină căderea, urmată de contracții clonice ale musculaturii feței, membrelor, bilaterale, cu amplitudine și dominanță topografică variabile;
- Manifestări vegetative asociate de mică amploare;
- Durată de 1-2 minute;
- Sfârșit brusc, cu revenire mai mult sau mai puțin lentă a stării de conștiență, ce poate fi urmată de comă sau confuzie postcritică;
- Aspect EEG sugestiv: traseu de recrutare la debut (10 c/s), apoi complexe polivârf-undă generalizate cu frecvență în scădere continuă urmate de unde lente postcritic.

4. *Crizele generalizate de tip tonic*

Diagnostic pozitiv:

- Debut brusc;
- Pierderea stării de conștiență;
- Contracție tonică (spasm) bilaterală, simetrică, a musculaturii axiale;
- Deschiderea ochilor cu deviația globilor oculari;
- Contracția musculaturii feței;
- Postură în extensie a capului, gâtului și trunchiului (opistotonus);
- Expir prelungit și zgomotos – apnee.

Contracția se poate extinde la nivelul segmentului proximal al membrelor superioare, care adoptă o postură în abducție și flexie (criză tonică axorizomelică) sau poate cuprinde toate

membrele (criză globală), cu interesare în flexie sau extensie și a membrelor inferioare.

- Manifestări vegetative asociate, importante: tahicardie, hipertensiune arterială, midriază, cianoza tegumentelor, hipersecreție salivară și traheo-bronșică, hipersudorație;
- Durată 20 sec – 1 min;
- Sfârșit brusc, uneori cu stare comatoasă sau confuzională;
- Aspect EEG caracteristic: desincronizare, ritmuri foarte rapide (20 c/s) cu amplitudine crescândă sau ritmuri recrutante de 10 c/s, ce sfârșesc brusc sau prin suprapunere de unde lente hipervoltate;

Se poate complica cu stare de rău epileptic generalizat de tip tonic:

- Precipitată de întreruperea bruscă a tratamentului, infecții, traumatisme etc;
- Succesiune de crize tonice și comă intercritică, cu tulburări vegetative importante;
- Durată: ore până la o săptămână;
- EEG: traseu critic polimorf (ritm recrutant de 10 c/s, ritm rapid cu amplitudine variabilă, unde lente) alternând cu traseu intercritic normal sau cu unde lente difuze și complexe vârf-undă.

5. Criza generalizată tonico-clonică (*grand mal*)

Diagnostic pozitiv

- Debut brusc prin pierdere de conștiență, precedată uneori de scurte mioclonii, care antrenează cădere brutală; EEG – polivârfuri urmate de desincronizare lentă de 1-3 s, apoi ritm recrutant de 10 c/s;
- Faza tonică, cu durată de 10-20 sec; inițial contracție în flexie a mușchilor trunchiului și membrelor superioare cu abducția lor, apoi extensia puternică a trunchiului și membrelor inferioare (cu extensia bilaterală a halucelui), deschiderea și închiderea forțată a gurii, expir forțat zgomotos; manifestări vegetative importante; EEG – unde lente hipervoltate de 6-8 c/s, ce se suprapun peste ritmul recrutant;
- Faza clonică, cu durată de aproximativ 1 min, ce constă în convulsii clonice generalizate, manifestări vegetative în regresie; EEG – complexe polivârf-undă;
- Faza de comă, cu durată de 20 sec – 5 min; moderată contracție tonică a musculaturii axiale, feței și mem-

breilor (în extensie), midriază, tahicardie și polipnee, relaxare sfincteriană, reflexe osteotendinoase exagerate; EEG – traseu hipovoltat, aproape plat, către finalul fazei apar unde lente teta;

- Faza postcritică, până la 15 min, caracterizată de hipotonie musculară generalizată, încetarea tulburărilor vegetative, reflex cutanat plantar în extensie, recăpătarea progresivă a conștienței; EEG – accelerarea undelor lente, apoi normalizarea traseului;
- Faza somnului postcritic – inconstantă, cu durată de câteva ore;
- După criză bolnavul prezintă cefalee, astenie, mialgii, amnezia completă a episodului.

Starea de rău epileptic tonico-clonic generalizat (status grand mal):

- Precipitat de întreruperea bruscă a tratamentului, traumatisme, infecții, intoxicații etc;
- Crize tonico-clonice (cu predominanța fazei tonice) repetate timp de câteva ore până la 1-2 zile, fără recăpătarea completă a stării de conștiență în acest timp;
- Tulburări vegetative severe ce pot antrena decesul bolnavului: respiratorii (tahipnee, respirație periodică, secreții traheo-bronșice abundente, chiar edem pulmonar acut, stop respirator), circulatorii (hipertensiune în criză, apoi hipotensiune intercritic până la colaps), hipertermie;
- Comă postcritică prelungită (până la 24 de ore), urmată de o revenire lentă la starea de conștiență;
- Traseul EEG este cel specific crizei grand mal, intercritic având aspect de unde lente, vârfuri și, mai rar, aspect normal.

Diagnosticul diferențial al crizelor tonico-clonice:

- Sincopa (vezi diagnosticul de criză);
- Boli cerebrovasculare:
 - pierdere de conștiență prin suferință cel mai adesea în teritoriul vertebro-bazilar;
 - manifestări clinice care asociază și alte deficite specifice teritoriului vascular;
 - durată mai lungă (zeci de minute – ore).
- Migrena bazilară:
 - afectare a stării de conștiență precedată de cefalee;

- asociază greață, vărsături, vertij, tulburări de vedere;
- antecedente personale și/sau heredocolaterale de migrenă;
- traseu EEG normal.
- Alte tipuri de crize asociate bolilor cerebrale:
 - Crize de rigiditate prin decorticare sau decerebrare din leziuni vasculare, traumatice, tumorale – apar pe fondul stării de comă antrenată de astfel de suferințe extinse, supra- sau subtentoriale;
 - Crizele tonice de fosă posterioară – criză tonică, dar cu păstrarea stării de conștiență.
- Cataplexia apare izolată sau mai ales în cadrul narcolepsiei, alături de somnolență excesivă, halucinații hipnagogice și paralizii de somn;
 - Atacul este adesea declanșat de emoții pozitive, râs;
 - Debut brusc, cu pierderea parțială sau totală a tonusului muscular și cădere, dar păstrarea stării de conștiență.
- Dezechilibrele metabolice (glicemice, electrolitice) se însoțesc de semne asociate specifice; uneori pot asocia manifestări epileptice în evoluție.
- Crizele psihogene neepileptice:
 - Apar la orice vârstă, dar mai ales la adolescenți de sex feminin;
 - Precipitate de emoții, mai ales cu conținut negativ;
 - Debut în stare de veghe, cu parestezii ale extremităților și gurii, respirație neregulată și rapidă, senzație de lipsă de aer, amețeli, cefalee, tulburări de vedere;
 - Pierdere aparentă a stării de conștiență;
 - Manifestări motorii nesistematizate sub formă de: cădere fără risc de lovire, rigiditate a trunchiului, mișcări neregulate, aritmice ale extremităților, pendulări ale capului și ale bazinului în plan orizontal, strângere forțată a ochilor, vocalizări sub formă de strigăt;
 - Traseu EEG de aspect normal sau patologic (în crizele psihogene intricate cu cele epileptice ce apar în epilepsia cu evoluție îndelungată).

Un aspect asemănător au și crizele voluntare ce vizează obținerea unor avantaje (simulările); în funcție de gradul de pregătire, experiența anterioară personală sau colaterală, ele imită mai mult sau mai puțin criza reală.

6. Crizele generalizate atone

Diagnostic pozitiv:

- Debut brusc și durată scurtă (min.);
- Pierdere de conștiință asociată cu abolirea completă a tonusului muscular și cădere;
- Ochii deschiși cu globii oculari deviați în sus;
- Aspect EEG – descărcare generalizată de unde lente sinusoidale și complexe vârf-undă;
- Forme particulare: fără pierderea conștiinței, cu manifestare unilaterală.

Diagnostic diferențial:

- Sincopa;
- Accidentul ischemic tranzitor;
- Migrena bazilară;
- Hipoglicemia;
- Cataplexia;
- Crizele psihogene.

La sfârșitul acestei etape de diagnostic, definirea crizei se face prin precizarea caracterului epileptic al crizei și al tipului semiologic, ex: „criză epileptică generalizată de tip tonico-clonic“.

Etapa a 2-a: Diagnosticul epilepsiei

Presupunere:

- Stabilirea caracterului de recurență a crizelor;
- Stabilirea duratei suferinței epileptice: săptămâni, luni, ani;
- Stabilirea etiologiei suferinței cu ajutorul examenelor anterioare (1-4) la care se adaugă:
 - investigații neuroimagistice (5):
 - tomografie computerizată cerebrală nativă și cu contrast – în diagnosticul tuturor crizelor epileptice, mai ales cu debut tardiv (peste vârsta de 20 de ani) și diagnosticarea și monitorizarea epilepsiilor simptomatice la orice vârstă;
 - rezonanța magnetică nucleară – metodă mai costisitoare, dar mai sensibilă în diagnosticarea proceselor tumorale izodense, displaziilor corticale, leziunilor de lob temporal sau de fosă posterioară;
 - neuroimagistica funcțională (PET, SPECT, spectroscopia RMN);
 - monitorizarea video-EEG (6) – pentru confirmarea formei semiologice, frecvenței, factorilor precipitanți ai crizelor.

Crizele epileptice sunt manifestarea unei epilepsii dacă:

- apar minimum 2 crize la interval mai mare de 2-3 săptămâni;
- nu sunt manifestarea unei suferințe cerebrale/sistemice acute, tranzitorii.

În această etapă se exclud:

1. *Criza unică* – eveniment unic, încă sau niciodată repetat. Se admite că manifestarea epileptică unică are caracter benign, nu necesită tratament, dar, când asociază modificare EEG persistentă la peste 2 săptămâni de la producere, se recomandă monitorizarea acesteia.
2. *Crize acute* – sunt crizele epileptice care însoțesc o suferință organică cerebrală sau sistemică în limita a 2 săptămâni de la debutul acesteia.

Boli sistemice: intoxicații exogene, insuficiențe grave de organ (respiratorii, hepatice, renale, cardiace). În această categorie se încadrează atât crizele epileptice ce apar secundar sincopelor, crizele ce se asociază hipoglicemiei, intoxicației alcoolice sau sevrajului, ca și crizele epileptice care însoțesc eclampsia.

Boli cerebrale: vasculare (malformație vasculară ruptă, tromboflebita cerebrală, accidentul ischemic acut în teritoriul vertebro-bazilar), infecțioase (encefalita, meningoencefalita), traumatice (în primele săptămâni de la producerea traumatismului cranio-cerebral = crize imediate).

3. *Crize febrile recurente*, cunoscute sub denumirea de convulsii febrile, reprezintă crizele generalizate ce apar exclusiv în context febril, dar în absența unei infecții a sistemului nervos central.

- Termenul nu se aplică unei crize ce survine în context febril, dar la un pacient cu crize epileptice anterioare în condiții de afebrilitate.
- Apare la 3-4% dintre copiii cu vârste între 3 luni și 6 ani; incidență crescută la copiii cu leziuni neurologice la naștere, istoric familial de crize epileptice sau febrile.
- Predispoziție genetică: poligenică sau multifactorială; rata de concordanță de 40% la gemenii monoziгоți, față de 7% la bizigoți; s-a descris și un sindrom epileptic idiopatic ce apare la vârste de peste 6 ani și asociază crize febrile cu alte crize generalizate în context afebril.
- *Clinic:* crize tonice, clonice sau tonico-clonice.

- Nu sunt necesare pentru diagnostic electroencefalograma sau tomografia computerizată cerebrală, dar, dacă este suspicionată, trebuie exclusă o infecție prin efectuarea puncției lombare și examenul lichidului cefalorahidian, mai ales după vârsta de 1 an.
- Rata de recurență este de 30-40%; ea este mai mare dacă:
 - Prima criză febrilă apare înainte de vârsta de 15 luni;
 - Antecedente de crize febrile la o rudă de gradul 1;
 - Febră moderată în momentul producerii crizei;
 - Interval de timp scurt între debutul febrei și prima criză.
- Riscul de apariție a epilepsiei este de 2-3% (aproximativ egal cu al populației generale); acesta crește până la 6-15% dacă:
 - Criza durează mai mult de 15 min;
 - Criza este focală;
 - Statusul neurologic preexistent este patologic;
 - Apare recurență în primele 24 de ore;
 - Istoric de epilepsie la unul dintre părinți.
- Tratamentul crizei constă în administrare de Diazepam 0,5 mg/kgc pe cale rectală alături de măsuri fizice și medicamentoase de combatere a febrei.
- Tratamentul cronic: instruirea părinților privind combaterea precoce a febrei și tratamentul în criză; nu se recomandă utilizarea tratamentului anticonvulsivant cronic.

4. *Crizele benigne neonatale* (epilepsia);

5. *Crizele reflexe* = declanșate numai de stimuli specifici, identificabili și controlabili: vizuali, auditivi, proprioceptivi, termici, praxici (mâncat, citit). Crizele reflexe pot apărea asociate în anumite sindroame epileptice.

Etapă a 3-a: Diagnosticul sindromului epileptic

Sindromul epileptic reprezintă un complex de semne și simptome ce conturează o entitate semiologică care poate avea diferite etiologii. El nu trebuie confundat cu epilepsia ca boală – care este definită de un sindrom epileptic cu o etiologie unică, precizată.

Analiza etiopatogenică încadrează sindroamele epileptice în:

- *Idiopatică*: etiologia este probabil o anomalie genetică – din această grupă fac parte majoritatea epilepsiilor primar generalizate și a epilepsiilor parțiale benigne ale copilului.

- *Criptogenice*: datorate unei suferințe cerebrale dobândite (inclusiv o anomalie de dezvoltare din perioada prenatală) care nu a fost încă identificată sau este de cauză necunoscută.
- *Simptomatice*: datorate unei leziuni cerebrale cunoscute sau identificabile.

Recomandările actuale ale Comitetului de Inițiativă pentru revizuirea terminologiei și clasificării epilepsiei, făcute publice începând cu 2001, recomandă înlocuirea termenului de *criptogenic* cu sintagma *probabil simptomatic* – considerându-se mai explicită și mai adecvată posibilităților de diagnostic actuale.

În această etapă de diagnostic, suferința este definită din punct de vedere al terminologiei prin: termenul de epilepsie + grupa etiologică + tipul semiologic al crizelor (ex.: „epilepsie probabil simptomatică focală motorie“) atunci când nu se încadrează într-un sindrom epileptic particular.

Recomandările actuale ILAE sugerează creșterea complexității formulării, pentru a furniza cât mai multe informații, prin structurarea pe 5 axe, cu precizarea: descrierii semiologice a fenomenului ictal, tipului de criză, sindromului epileptic, etiologiei și gradului de dizabilitate secundar (dacă există). Deși completă, această schemă de formulare a diagnosticului este destul de dificilă și nu a fost unanim adoptată, fiind în discuția forurilor competente găsirea unei formulări universal aplicabile și mai facile. Asta nu exclude însă necesitatea ca diagnosticul să fie cât mai complet și explicit.

Etiologia epilepsiei trebuie considerată ca fiind, în multe cazuri, multifactorială: un teren genetic predispozant la care se asociază o leziune organică cerebrală și, probabil, un factor precipitant acut.

Încadrarea etiologică este facilitată de legătura acesteia cu vârsta de debut a crizelor epileptice:

- *Nou-născut*: infecțioasă, metabolică (hipoglicemia, hipocalcemia), anoxia sau hemoragia cerebrală la naștere, malformații cerebrale majore;
- *Sugar, copil mic*: convulsii febrile, tulburări metabolice sau structurale ereditare, degenerative, tulburări de dezvoltare (displazii), infecții ale sistemului nervos central;
- *Copil mare, adolescent*: ereditare, displazii, degenerative, traumatice, tumorale, infecțioase;
- *Adult*: traumatisme, tumori, boli cerebrovasculare, metabolice ereditare, toxice (alcool, droguri), infecțioase, degenerative;

- *Vârstnic*: boli cerebrovasculare, toxice (alcool, droguri), tumori (primitive sau metastatice), traumatisme, boli degenerative.

Principalele cauze ale epilepsiilor

I. Ereditare:

- Anomalii cromozomiale (trisomii, deleții parțiale cromozomiale, cromozom inelar, sindrom de cromozom X fragil);
- Anomalii ale ADN mitocondrial (MERRF, MELAS);
- Anomalii metabolice (leucodistrofii, mucopolizaharidoze, galactozemie, lipidoze, aminoacidopatii, porfirie acută intermitentă, deficit de piridoxină, boala Wilson, pseudohipoparatiroidismul);
- Boli neurocutanate (scleroza tuberoasă, neurofibromatoză, sindromul Sturge-Weber).

II. Dobândite:

1. Prenatale

- displaziile corticale sau tulburările de migrare neuronală (schizencefalia, lisencefalia, pahigiria, polimicrogiria, displazii corticale focale, heterotopii neuronale), malformații cerebrale complexe;
- leziuni ischemice cerebrale intrauterine;
- infecții intrauterine ale sistemului nervos central (rubeola, toxoplasmoza, infecții cu citomegalovirus);
- intoxicații medicamentoase materno-fetale.

2. Neonatale

- encefalopatii hipoxice sau ischemice după nașteri distocice;
- hemoragii cerebrale spontane (prematuri) sau în contextul unor contuzii traumatice obstetricale;
- infecții meningoencefalitice bacteriene (hemofilus, listeria) sau virale (herpes);
- dereglări metabolice (hipoglicemie, hipocalcemie etc);
- encefalopatii toxice datorate consumului de medicamente de către mamă.

3. Postnatale

a. Infecții cerebrale:

- parenchimatoase:
 - encefalite virale (herpetice);
 - abcese cerebrale (bacteriene, tuberculoase) (risc ca 70% să dezvolte epilepsie);

- parazitare (cisticercoza);
- boli prionice (Jakob-Kreutzfeldt);
- meningeale: bacteriene (risc ca 10% să dezvolte epilepsie);
 - asociate SIDA prin: infecții oportuniste, limfom cerebral, infarct cerebral, encefalopatie, droguri, sevraj la alcool, tulburări electrolitice; risc crescut de recurență.

b. *Traumatisme:*

- risc de apariție a crizelor epileptice posttraumatice tardive (după minim 1 săptămână de la traumatism): 9-40% în populația civilă și 40-50% în cea militară, cu debut în primii 5 ani de la traumatism;
- factori de risc crescut pentru:
 - traumatismul sever: contuzie cerebrală, hematom subdural;
 - în mai mică măsură: pierderea de conștiență, amnezia după 24 de ore, vârsta peste 65 de ani, prezența crizelor epileptice precoce;
- apariția crizelor posttraumatice tardive nu este influențată de tratamentul anticonvulsivant cronic instituit cu ocazia crizelor precoce.

c. *Tumorile cerebrale:*

- la originea a 40% dintre crizele epileptice cu debut focal, tardiv;
- crizele epileptice variază ca risc de apariție, frecvență și aspect clinic în funcție de:
 - tipul histologic al tumorii – mai frecvente în tumori cu evoluție lentă: disem Brioplazice, meningioame, oligodendrogliome;
 - localizarea tumorii – mai frecvent în tumori supratentoriale din vecinătatea cortexului, mai ales frontal și temporal.
- manifestare clinică ce asociază timp îndelungat crize epileptice parțiale sau secundar generalizate cu un examen neurologic posibil normal;
- diagnostic imagistic urmat de tratament chirurgical, cu excizia tumorii.

d. *Intoxicații:*

- alcool
 - la 5-15% dintre alcoolici;
- Circumstanțe:*
- intoxicația alcoolică acută, gravă;

- sevraj la marii băutori (crize repetate în primele 48 de ore de la încetarea aportului, chiar stare de rău epileptic);
 - crize recurente legate de intoxicația alcoolică cronică;
 - poate fi asociată cu traumatisme craniene și poate agrava evoluția altor forme de epilepsie.
 - medicamente:
 - aport crescut (sau eliminare redusă) de neuroleptice, antidepressive, fenotiazine, aminofilină, anti-diabetice orale sau insulină, penicilină, antihistaminice (ocasional ciclosporină, anestezice locale, substanțe de contrast radiologic etc);
 - sevraj la anticonvulsivante (benzodiazepine, barbiturice), amfetamine, opiacee, baclofen.
 - droguri: consum de cocaină, amfetamină, canabis, acid dietilamidlisergic;
 - alte toxice: insecticide (organo-fosforice sau clorurate), oxid de carbon, solvenți organici, antigel (etilglicol), metale, venin de insecte.
- e. *Boli vasculare cerebrale:*
- crizele epileptice recurente tardive (spre deosebire de cele acute), adevărata epilepsie de cauză vasculară apar mai frecvent la copii, dar constituie principala cauză de epilepsie simptomatică la vârstnic;
 - apar, în majoritatea cazurilor, în primii doi ani ce urmează suferinței cerebrale vasculare;
 - secundare infarctelor cerebrale (în 5-10% dintre cazuri, mai ales în cele din teritoriul arterei cerebrale medii) sau hemoragiilor cerebrale (în 2-25% dintre ele);
 - posibili factori de risc crescut: existența crizelor acute, gradul deficitului neurologic sechelar, repetarea accidentelor vasculare;
 - clinic: crize parțiale cu posibilă generalizare.
- f. *Boli ale sistemului imunitar:* lupus eritematos diseminat, miastenia gravis, deficit primar de Ig A, scleroza multiplă (prin mecanisme diferite); alte vasculite cerebrale (eclampsie);
- g. *Boli degenerative:*
- până la 14% dintre crizele cu debut tardiv apar asociate bolii Alzheimer (corespunzător la 15% dintre pacienții cu această boală);
 - pot debuta cu mioclonii;
 - apar tardiv în evoluția bolii și sunt un factor de prognostic rezervat;
 - coreea cu acantocitoză etc.

O clasificare mai complexă utilizează aspectul clinic al crizelor, dar și criteriul etiologic pentru o încadrare cât mai corectă a sindroamelor epileptice, scopul fiind legat și de posibilitatea de apreciere a prognosticului, dar și a tratamentului cel mai indicat (Comisia de clasificare și Terminologie a Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei, 1989 – anexa 2). Pe baza terminologiilor nou-adoptate, Comitetul de Inițiativă ILAE propune o nouă clasificare, ce se dorește mai bine pusă la punct și mai facilă, ce este supusă dezbaterilor (anexa 3).

I. Epilepsii focale (localizate, parțiale)

Idiopatice (primare):

- Epilepsia benignă a copilului cu vârfuri centro-temporale;
- Epilepsia copilului cu paroxisme occipitale;
- Epilepsia primară de citit.

Simptomatice (secundare):

- Epilepsiile de lob temporal;
- Epilepsiile de lob frontal;
- Epilepsiile de lob parietal;
- Epilepsiile de lob occipital;
- Epilepsia parțială continuă cronic progresivă a copilului;
- Sindroame caracterizate de crize declanșate specific;
- Criptogenice, definite prin:
 - Tipul crizei;
 - Aspectul clinic;
 - Etiologie;
 - Localizare anatomică.

II. Generalizate

Idiopatice (primare):

- Convulsii benigne neonatale familiale;
- Convulsii benigne neonatale;
- Epilepsia mioclonică benignă a sugarului;
- Absența copilului (picnolepsia);
- Absența juvenilă;
- Epilepsia mioclonică juvenilă (petit mal impulsiv);
- Epilepsia cu crize grand mal la trezire;
- Alte epilepsii generalizate idiopatice;
- Epilepsii cu crize declanșate de factori specifici.

Criptogenice sau simptomatice:

- Sindromul West (spasmele infantile, crampele Blitz-Nick-Salaam);

- Sindromul Lennox-Gastaut;
- Epilepsia cu crize astatice-mioclone;
- Epilepsia cu absențe mioclone.

Simptomatice (secundare):

- Cauze nespecifice;
- Encefalopatia mioclonică precoce;
- Encefalopatia epileptică infantilă precoce cu accese inhibitorii;
- Alte epilepsii generalizate simptomatice;
- Sindroame specifice;
- Crize epileptice care complică alte afecțiuni.

III. Epilepsii nedeterminate

Cu crize atât focale cât și generalizate:

- Crizele neonatale;
- Epilepsia mioclonică severă a copilului mic;
- Epilepsia cu vârf-undă continuu în somn (somn cu unde lente);
- Afazia epileptică dobândită (sindromul Landau-Kleffner).

Alte epilepsii nedeterminate cu crize focale sau generalizate.

IV. Sindroame epileptice particulare

Crize ce apar în anumite circumstanțe:

- Convulsii febrile;
- Crize izolate sau status epileptic izolat;
- Crize ce apar numai în condițiile unei suferințe acute sau toxice: consum de alcool, droguri, eclampsie, hiperglicemie fără cetoză.

Sindroame epileptice ale adolescentului și adultului

Epilepsia absență juvenilă

Epidemiologie: debut la pubertate sau adolescență;
Fără dominanță de sex;

Etiologie: predispoziție genetică.

Clinic:

- absențe cu durată și frecvență mai reduse;
- asociere cu alte crize generalizate ce preced absențele: tonico-clonice în somn sau dimineața la trezire, mioclone – la trezirea din somn;
- EEG: traseu de fond normal; în criză apar complexe vârf-undă generalizate, inițial cu frecvență mai mare, apoi 3 c/s.

Diagnostic diferențial:

- epilepsia absență a copilului.

Prognostic:

- mai puțin favorabil;
- crizele se pot complica mai frecvent cu stare de rău epileptic de tip absență; crizele de tip grand mal pot persista până la vârsta adultă;
- evoluția socio-profesională poate fi influențată (crize în timpul somnului sau/și în veghe, ce scad atenția și performanțele școlare);
- morbiditatea și mortalitatea: reduse (crize grand mal ocazionale).

Tratament:

VPA sau VPA + ESM sau lamotrigina – LMT.

Celelalte anticonvulsivante pot agrava absențele (ex. benzo-diazepinele).

Epilepsia mioclonică juvenilă

Epidemiologie – cea mai frecventă formă de epilepsie primar generalizată (incidență anuală 1-3/1000 loc.);

- distribuție egală între sexe;
- vârsta de apariție 8-18 ani, cu maximum în jur de 15 ani.

Etiologie:

- ereditară, cu transmisie autosomal recesivă sau dominantă;
- în unele familii s-a confirmat gena implicată la nivelul brațului scurt al cromozomului 6;
- istoric familial confirmat în 40% dintre cazuri.

Aspect clinic:

- *crize mioclonice*: mioclonii aritmice, rapide, bilaterale, simetrice sau nu, de amplitudine variabilă, localizate la nivelul rădăcinii membrilor superioare, dar care se pot extinde și la membrele inferioare, ce apar la trezirea din somn (mai ales dimineața) sau în timpul nopții; precipitate de privare de somn și stimulare luminoasă intermitentă (SLI);
- 30% dintre pacienți prezintă un aspect variat al crizelor: mioclonic, tonico-clonic, absență – la trezire;
- aspect neurologic normal în afara crizelor.

EEG:

- Intercritic – aspect normal;
- în criză – complex vârf-undă sau polivârf-undă generalizat, cu frecvență de 3 Hz, fără concordanță temporală cu contracțiile musculare;

- în 50% dintre cazuri se pot constata anomalii focale sau asimetrii interemisferice.

Aspect imagistic:

- normal;
- nu este necesară investigația.

Diagnostic pozitiv:

- vârsta de debut;
- istoricul familial;
- prezența crizelor mioclonice la trezire;
- aspectul EEG caracteristic, provocat de fotostimulare.

Diagnostic diferențial:

- mioclonii fiziologice de adormire – de obicei caracter familial, benign;
- crize parțiale motorii sau complexe (cu automatismele motorii) – aspect EEG;
- epilepsii mioclonice progresive – asociază anomalii neurologice și deteriorare intelectuală, modificări difuze și importante ale ritmului de fond cu descărcări paroxistice.

Prognostic:

- Sindromul epileptic – evoluție favorabilă, cu persistența crizelor mioclonice (uneori pe toată durata vieții), dar care tind să scadă în intensitate;
- Impactul psiho-social – minim;
- Morbiditate și mortalitate – reduse.

Tratament:

- Răspuns terapeutic favorabil în 80% dintre cazuri, dar recidivă a crizelor în 90% dintre cazurile de întrerupere;
- Primă alegere: VPA;
- În caz de rezistență: VPA+ CP (clonazepam)/CLB (clobazam);
- Posibile alternative: CBZ (carbamazepina) – poate agrava miocloniile; LTG sau TPM (topiramat).

Epilepsia cu crize tonico-clonice la trezire

Epidemiologie:

- debut la adolescent sau adult tânăr;
- mai frecvent la femei.

Etiologie: ereditară, ca și epilepsiile absență și mioclonică juvenile.

Clinic:

- crize generalizate tonico-clonice ce apar preferențial la trezirea din somn sau în timpul siestei din cursul

zilei, mai rar în timpul somnului; precipitate de: privare de somn, alcool, stimulare luminoasă intermitentă naturală;

- poate asocia absențe sau/și mioclonii;
- EEG: complexe vârf-undă sau polivârf-undă generalizate cu frecvență mai mare de 3 c/s, fotosensibilitate.

Diagnostic diferențial:

- alte forme de epilepsie: absența juvenilă, mioclonică juvenilă – greu de diferențiat, uneori sunt considerate ca aparținând unei singure boli; separarea se face în funcție de tipul de criză de debut;
- alte manifestări paroxistice: sincopa, crizele psihogene.

Prognostic – favorabil, datorită răspunsului terapeutic; crizele se mențin timp de ani, făcând necesară menținerea tratamentului.

Tratament:

- *primă alegere:* VPA (mai ales când se asociază mioclonii);
- *alternative:* PRM (primidona), CBZ, PB (fenobarbital), PHT (fenitoin).

Epilepsia cu crize reflexe

Epidemiologie: între 8 și 19 ani, mai frecvent la fete.

Etiologie: ereditară multifactorială.

Clinic:

- crize declanșate de scintilații luminoase (scânteierea soarelui, ecranul tv, stroboscop, figuri geometrice contrastante, alternante etc);
- crize de tip mioclonic, tonico-clonic, absență, crize parțiale;
- crizele pot fi autoprovocate (agitarea mâinii prin fața ochilor în fața unei lumini puternice).

EEG: anomalii paroxistice declanșate de stimularea luminoasă cu o frecvență specifică (copii 15-18 c/s, adulți 20-26 c/s), constantă.

Apare asociată în diverse alte sindroame epileptice.

Tratament: VPA, CP.

Epilepsii focale idiopatice (tabelul 4)

Epilepsii focale simptomatice

Epilepsia de lob temporal

Debut mai frecvent la copil sau adult tânăr, frecvent cu antecedente personale sau heredo-colaterale de convulsii febrile.

Tabelul 4
Epilepsii parțiale idiopatice

	Vârsta debut	Clinic	EEG	Diagnostic diferențial	Prog- nostic	Tratament
Epilepsia parțială benignă cu vărfuri centro-temporale, epilepsia rolandică benignă	Între 3 și 13 ani, mai ales la băieți	Crize parțiale motorii, mai ales în timpul somnului, ce încep la nivelul feței și oro-faringian și se extind spre membrul superior, predate de paretezii în același teritoriu și hiper-salivație; tendință la generalizare	Focar unilateral (de vărfuri lente urmate de undă lentă centrotemporală) ce tinde să difuzeze contro-lateral sau manifestări plurifocale, activate de somn = vărfuri centro-temporale	Epilepsii de lob temporal epilepsii generalizate în timpul somnului	Vindecare înainte de vârsta de 15-16 ani	CBZ sau PHT, PB • priză unică seara se menține 1-2 ani după dispariția crizelor clinice
Epilepsia benignă a copilului cu paroxisme occipitale	În jurul vârstei de 7 ani	Criză simplă vizuală urmată de convulsii pe hemicorp, automatisme motorii, cefalee postcritică cu aspect migrenos (uneori cu greață, vărsături)	Activitate de fond normală; paroxisme occipitotemporale unilaterale ce pot fi activate de somn și fotostimulare.	Epilepsia simptomatică de lob occipital • epilepsia de lob temporal • migrena bazilară	Favorabil, cu remisiune până la 20 ani	BZD, CBZ
Epilepsia primară de citit	Adolescenți sau tineri, mai ales de sex masculin	Crize motorii/senzitivo-motorii oro-faciale declanșate de citit (mai ales cu voce tare) sau activități conexe (scris); se pot generaliza dacă se continuă activitatea specifică	Focar iritativ la nivelul regiunii parieto-temporale a emisferului dominant	Crize legate ocazional de citit	Favorabil	VPA sau CP

Clinic:

- crize focale motorii, senzoriale, psihice, cu evoluție spre crize focale complexe;
- crize focale complexe cu aură vegetativă (temporo-limbice);
- generalizare secundară;
- *EEG*: intercritic normal sau unde lente temporal; critic: focar rapid sau lent, ritmic.

Epilepsia de lob frontal

- crize focale motorii variate în funcție de localizarea leziunii (mai ales tonice) sau focale complexe;
- automatisme gestuale complexe la debut;
- generalizare secundară rapidă, stare de rău epileptic, paralizii postcritice;
- apariție repetată în cursul unei zile sau în cursul nopții.

Epilepsia de lob parietal

- rară;
- clinic: crize focale senzitive, dureroase, crize senzitivo-motorii, crize cu fenomene vizuale complexe, crize posturale sau de percepție spațială modificată; mai rar generalizare secundară;
- *EEG*: focar vârf-undă parietal.

Epilepsia de lob occipital

- crize focale vizuale, deviere conjugată controlaterală a globilor oculari, nistagmus;
- crize focale complexe – prin extensie spre ariile temporale;
- crize secundar generalizate.

Epilepsia parțială (focală) continuă**a. Sindromul Kojevnikov**

- la adulți;
- *leziune rolandică* (vasculară, tumorală etc);
- crize senzitivo-motorii pe hemisfera opus urmate de mioclonii reziduale permanente;
- *EEG*: anomalii focale centrale;
- *tratament* neurochirurgical.

b. Encefalita Rasmussen

- copii de 2-10 ani;
- *leziuni parenchimatose*: hemiatrofie cerebrală progresivă (evidențiată CT, RMN); noduli gliali cu reacție limfocitică perivasculară, uneori detectare de anti-

corpi antireceptor – glutamat care sugerează o patologie autoimună;

- *clinic*: mioclonii progresive urmate de deficit motor sever și alte manifestări neurologice (alte tipuri de crize, deteriorare psihică progresivă);
- *EEG*: anomalii de fond focale, cu paroxisme focale sau generalizate;
- *evoluție*: spre deteriorare psiho-motorie stabilă sau deces în 2-10 ani;
- *tratament*: corticoid, imunoglobuline iv, plasmafereză, neurochirurgical.

Epilepsii focale reflexe

- apar la stimuli vizuali, auditivi, senzitivi, motori, psihogeni;
- forme frecvente:
 - epilepsia cu crize declanșate de surpriză: prin leziuni dobândite în perioada perinatală; stimuli variați cu apariție bruscă declanșează criză focală motorie (posturală), urmată de generalizare; EEG cu modificări critice; tratament cu CBZ, CP;
 - epilepsia cu crize generate de mișcare – mișcări bruște după perioade de odihnă generează contracții focale tonice.

III. TRATAMENTUL EPILEPSIEI

Tratamentul epilepsiei presupune:

- tratamentul crizei epileptice și al stării de rău epileptic;
- tratamentul cronic al epilepsiei.

Tratamentul crizei epileptice și al stării de rău epileptic

Criza epileptică are durată foarte scurtă și de obicei se încheie înainte de a institui un tratament, caz în care se instituie obligatoriu măsurile de profilaxie a repetării crizei.

În cazul crizelor generalizate (tonice, clonice, tonico-clonice, mioclonice) ce sunt asistate de un cadru sanitar este obligatorie instituirea următoarelor măsuri:

- Asigurarea libertății căilor respiratorii superioare prin aplicarea unei pipe oro-faringiene – sau, în lipsa acesteia, a unui dispozitiv improvizat adecvat (din tifon, cauciuc sau alt material netraumatic) și poziționarea în decubit lateral pantru a nu facilita aspirația secrețiilor în căile respiratorii.
- Prevenirea producerii traumatismelor secundare crizei prin îndepărtarea de/a obiectelor sau suprafețelor tăioase sau ascuțite, surselor de foc, apă. Nu este recomandată

tentativa de blocare a contracțiilor clonice ale membrelor, care poate favoriza leziuni traumatice (dezinsertii tendinoase, rupturi musculare).

Aceste măsuri pot fi asigurate și de membrii familiei pacientului, după o instruire prealabilă.

- Profilaxia repetării crizei se realizează prin:
 - administrarea unui anticonvulsivant cu acțiune rapidă – diazepam;
 - pe cale i.v. diluat în 10 ml ser glucozat 10%: 0,15-0,25 mg/kgc (f. a 5 mg) la adult și 0,2-0,3 mg/kgc la copil;
 - pe cale rectală: 0,2 mg/kgc la adult, 0,3-0,5 mg/kgc la copil. Administrarea pe cale venoasă se poate repeta după min. 20 minute, iar cea pe cale rectală după min. 4 ore.
 - Combaterea factorilor precipitanți: febră, hipoglicemie etc.

Tratamentul stării de rău epileptic

Starea de rău epileptic reprezintă o complicație severă în evoluția unei epilepsii cunoscute sau poate să reprezinte chiar modalitatea de debut a unei epilepsii sau a unor crize epileptice acute.

Se caracterizează prin repetarea crizelor epileptice pe parcursul unui interval lung de timp (ore-zile), definitoriu fiind faptul că, în această perioadă, pacientul nu-și recapătă starea completă de conștiență sau nu are intervale de timp libere de manifestare epileptică (spre deosebire de crizele repetate).

După aspectul clinic – convulsivant (tonico-clonic, clonic, tonic, mioclonic sau parțial motor) sau nonconvulsivant (absență, focală, focală complexă) – și vârsta pacientului se poate aprecia orientativ cauza cea mai probabilă, în absența unui diagnostic rapid de certitudine:

- *Copii*: stări febrile infecțioase; întreruperea bruscă a tratamentului sau tratament cu doze insuficiente; afecțiuni vasculare, metabolice, idiopatice;
- *Adulți*: tratament insuficient sau întrerupt brusc; cauze vasculare, hipoxice, metabolice, toxice (alcool); idiopatice.

Starea de rău epileptic convulsivant generalizat reprezintă o urgență neurologică datorită morbidității și mortalității pe care o antrenează.

Principalele obiective ale tratamentului vizează:

- Susținerea funcțiilor vitale;
- Oprirea crizelor;
- Tratamentul cauzei sau al factorilor declanșatori;

- Prevenirea, tratarea complicațiilor statusului:

Cerebrale:

- leziuni hipoxice/metabolice;
- leziuni secundare crizelor;
- edem cerebral, hipertensiune intracraniană;
- tromboză venoasă cerebrală;
- hemoragii și infarcte cerebrale.

Cardiovasculare, respiratorii, vegetative:

- Hipo- și hipertensiune;
- Insuficiență cardiacă;
- Tahi- și bradiaritmii, stop cardiac;
- Insuficiență respiratorie;
- Edem, hipertensiune, embolie pulmonară;
- Pneumonie de aspirație;
- Hipertermie;
- Hipersecreție traheobronșică și obstrucție.

Metabolice:

- Deshidratare;
- Tulburări electrolitice: hiponatremie, hiperpotasemie, hipoglicemie;
- Insuficiență renală și hepatică acută;
- Pancreatită acută.

Altele:

- Coagulare intravasculară diseminată;
- Rabdomioliză;
- Fracturi;
- Infecții (pulmonare, cutanate, urinare);
- Tromboze venoase profunde.

Tratamentul presupune internare de urgență, de preferință direct într-o unitate de terapie intensivă, și instituirea imediată a unor măsuri de terapie standardizate, etapizate, după cum urmează:

I. Primele 10 minute:

- Asigurarea permeabilității căilor aeriene superioare (preferabil intubație oro-traheală), administrare de oxigen, monitorizarea și stabilizarea funcțiilor vitale;
- Montarea unei linii venoase pentru analize hematologice și biochimice de urgență și pentru administrarea tratamentului;
- Anamneză, examen clinic general și neurologic (rapide, concomitent cu măsurile terapeutice), electrocardiogramă – pentru stabilirea etiologiei;
- Combaterea posibilor factori precipitanți:
 - glucoză iv (chiar și în absența determinării glicemiei): adult 50%, 25-50 ml, copil 25%, 2 ml/kgc;

- combaterea febrei (ex.: algocalmin iv, paracetamol intrarectal, mijloace fizice);
- tiamină 100 mg iv;
- corecția tulburărilor hidroelectrolitice: ser fiziologic iv +/- bicarbonat;
- **Tratament medicamentos antiepileptic:**
 - diazepam;
 - pe cale i.v. diluat în 10 ml ser glucozat 10%: 0,15-0,25 mg/kgc (1f a 5 mg) la adult și 0,2-0,3 mg/kgc la copil;
 - pe cale rectală: 0,2 mg/kgc la adult, 0,3-0,5mg/kgc la copil sau
 - lorazepam – i.v, 2 mg la adult și 0,05-0,10 mg/kgc la copil; se poate repeta administrarea de maximum patru ori la intervale de câte 2 minute;
 - fenitoin – se administrează folosind altă cale venoasă, de preferință concomitent cu prima doză de diazepam sau lorazepam sau imediat după aceea; se administrează în bolus 15-20 mg/kgc, până la 50mg/min la adult și 3 mg/kgc/min la copil, timp de 20 minute; se poate repeta după 20 min în doză de 10 mg/min. Necesită monitorizarea funcției respiratorii și cardiace.

Dacă este accesibil, este preferată utilizarea fosfenitoinului (precursor hidrosolubil al fenitoinului), care evită apariția hipotensiunii și a reacțiilor locale atribuite fenitoinului; doza uzuală: 20 mg/kgc iv, im.

II. Următoarele 20 de minute:

- monitorizarea funcțiilor vitale;
- continuarea investigațiilor în vederea precizării diagnosticului etiologic: CT cerebrală, puncție lombară;
- continuarea tratamentului de corectare a tulburărilor metabolice (acidoză, diselectrolitemie), a tratamentului adresat cauzelor statusului;
- continuarea tratamentului medicamentos anticonvulsivant:
 - continuarea administrării fenitoinului în piv (perfuzabil): 10 mg/kgc sau, dacă nu a stopat crizele convulsive,
 - midazolam: 0,1-0,4 mg/kgc/oră în piv.

III. Următoarele 30 de minute, dacă statusul nu s-a oprit:

- transferare obligatorie în unitatea de terapie intensivă;
- intubație orotraheală obligatorie;

- anestezie generală iv, pentru stoparea crizelor, cu unul dintre preparatele:
 - tiopental: piv 50-150 mg/oră la adult, 2-4 mg/kgc/oră la copil;
 - pentobarbital: piv 1-4 mg/kgc/oră la adult, 1-3 mg/kgc/oră la copil;
 - propofol: piv 6-12 mg/kgc/oră, apoi 1-3 mg/kgc/oră;
- susținerea funcțiilor vitale (respirație asistată mecanic);
- monitorizare EEG, dacă este posibil, pentru urmărirea dispariției activității electrice iritative continue.

Anestezia generală este menținută până la dispariția trausului EEG de criză sau maxim 24 de ore, după care se face reevaluare clinică și electroencefalografică. Reaparitia crizelor impune reluarea algoritmului, insistând asupra factorilor etiologici.

Starea de rău epileptic focal motor apare frecvent ca manifestare ce însoțește o suferință cerebrală acută, motiv pentru care – deși aparent nu este la fel de dramatic precum statusul convulsivant generalizat – trebuie să beneficieze de o terapie promptă, întrucât poate agrava o suferință cardiovasculară preexistentă sau poate facilita extensia ischemiei cerebrale.

Tratamentul este asemănător cu cel din starea de rău epileptic grand mal (Diazepam iv, Fenitoin i.v.), dar se poate administra o doză de încărcare orală de Clobazam* 1 mg/kgc în cazurile cu răspuns nesatisfăcător la Diazepam sau Fenitoin. Nu este necesară instituirea anesteziei generale la fel de precoce ca în statusul grand mal.

În multe cazuri se înregistrează remisiunea spontană în decurs de 24-72 de ore, ca urmare a instituirii tratamentului adecvat al suferinței cerebrale generatoare.

Starea de rău epileptic nonconvulsivant (absență) se tratează într-o manieră asemănătoare, ținând însă cont de faptul că și complicațiile care pot apărea sunt mai reduse.

Măsurile care se iau vizează în primul rând stoparea crizelor și prevenirea reapariției lor:

- monitorizarea și susținerea funcțiilor vitale;
- combaterea factorilor declanșatori: febra (antitermice), hipoglicemia (glucoză 25% i.v. 2 ml/kgc, chiar dacă nu se poate determina valoarea glicemiei);
- diagnosticul și tratamentul bolilor asociate;
- tratament specific: Diazepam i.v. lent 0,3 mg/kgc sau intrarectal 0,5 mg/kgc, maxim 10 mg;
- tratamentul recurenței: administrarea antiepilepticului oral specific formei de epilepsie (ESM, CBZ, VPA).

Tratamentul cronic al epilepsiei

Tratamentul trebuie să aibă în vedere:

- Tratamentul cauzelor (atunci când este posibil) și evitarea factorilor declanșatori;
- Tratamentul medicamentos;
- Tratamentul chirurgical.

Evitarea factorilor declanșatori presupune aplicarea unor măsuri generale în ceea ce privește dieta și regimul de activitate, care să prevină apariția crizelor și a complicațiilor lor. Aceste măsuri se pot institui de la început și se pot aplica și crizelor acute (uneori, pe perioade limitate de timp) și crizelor unice cu teren ereditar epileptic, în ideea profilaxiei până la o următoare probabilă criză.

- Evitarea hipoglicemiei prin respectarea unui regim regulat al meselor și evitarea abuzului de dulciuri concentrate (pentru a evita hiperinsulinemia reactivă);
- Evitarea consumului sau abuzului de produse alimentare cu efect excitant sau toxic nervos: cafea, ciocolată, alcool;
- Evitarea fumatului, consumului de droguri, abuzului de medicamente (automedicația);
- Evitarea privării de somn prin respectarea obligatorie a orelor de somn în timpul nopții; în acest sens sunt de evitat profesiunile sau locurile de muncă ce presupun ture de noapte (legislația muncii trebuie să conțină o prevedere în acest sens);
- Evitarea activităților profesionale sau recreative care presupun condiții ce ar genera accidente în cazul producerii unei crize: lucrul la înălțime, cu surse de foc sau electricitate, cu arme de foc, în condiții cu temperaturi sau zgomote excesive, conducerea mijloacelor de transport, sporturi ca alpinism sau ski etc.

În această grupă se încadrează și o situație specială: conducerea autovehiculelor. Privitor la această problemă, legislația variază de la țară la țară, dar considerăm rațională atitudinea care interzice conducerea autovehiculelor de către bolnavul epileptic, indiferent de forma de epilepsie, restricție ce trebuie menținută până la minimum 2 ani (în funcție de caz) după ultima criză.

- Evitarea factorilor declanșatori din epilepsia reflexă, în special iluminarea intermitentă. Chiar și în afara acestei forme se recomandă evitarea expunerii pe timp îndelungat la astfel de surse: televizor, monitor de calculator, discotecă etc;

- Evitarea activităților ce se însoțesc de hiperventilație, mai ales la copiii de vârstă școlară la care activitățile sportive trebuie să evite astfel de forme.

Tratamentul cauzelor epilepsiilor simptomatice (expuse în capitolul referitor la etiologia epilepsiei) se realizează individualizat.

Tratamentul medicamentos trebuie să asigure controlul cât mai bun al crizelor și o calitate corespunzătoare a vieții, în condițiile unor efecte secundare minime ale medicamentelor antiepileptice.

Inițierea tratamentului:

- Se aplică imediat după stabilirea diagnosticului de epilepsie (deci după producerea a minimum 2 crize epileptice certe) și durează până când se stabilește schema terapeutică prin care se obține reducerea semnificativă a frecvenței crizelor/stoparea lor.
- Tratamentul trebuie să utilizeze, de preferință, un singur medicament antiepileptic (terapie monodrog).

Avantajele acestuia sunt:

- mai puține efecte secundare;
- lipsa interacțiunilor medicamentoase;
- reducerea costului medicației;
- reducerea efectelor teratogene;
- complianță și calitate a vieții mai bune.

Terapia monodrog este indicată ca primă intenție în tratamentul crizelor epileptice, alegând un produs eficient, cu un spectru larg de acțiune; este ușor de aplicat în epilepsiile cu un singur tip de crize și în anumite cazuri cu crize variate.

Există și sindroame epileptice caracterizate de producerea mai multor forme semiologice de crize, care nu sunt controlate de un singur medicament antiepileptic în doza maximă terapeutică, situație în care se impune utilizarea terapiei polidrog, de preferință cu cât mai puține produse. Se pornește de la un singur preparat și – la dovedirea ineficienței acestuia se poate încerca un alt antiepileptic din grupa recomandată potrivit sindromului epileptic apoi o asociere de două anticonvulsivante și, dacă în asociere și cu dozele serice optime crizele nu sunt controlate, se trece la combinația de trei medicamente.

1. Alegerea preparatului antiepileptic se realizează în funcție de:

- Eficiența medicamentului;
- Efectele secundare (raportate la terenul pacientului);
- Alte particularități farmacologice;

- Comorbiditate;
- Compliantă, cost.

Eficiența preparatului – capacitatea de a înlătura, prin mecanismul lui de acțiune, apariția crizelor.

Principalele mecanisme de acțiune ale antiepilepticelor sunt:

- Modularea canalelor de sodiu voltaj-dependente;
- Modularea canalelor de calciu;
- Creșterea inhibiției mediate de GABA;
- Inhibiția efectului acțiunii amino-acizilor excitatori asupra receptorilor NMDA și AMPA.

Este importantă cunoașterea mecanismelor de acțiune pentru alegerea terapiei monodrog adecvate sau a asocierilor non-sinergice sau sinergice – în funcție de caz.

Clasic, în funcție de eficiență, medicamentele antiepileptice se divizau în:

- *medicamente de linia I* (de ordinul I) – preparate care administrate singure asigură prevenirea apariției unui sau mai multor tipuri de crize epileptice și cu efecte secundare reduse. În această categorie erau incluse următoarele preparate cunoscute, clasice:
 - acidul valproic, valproatul de sodiu și combinațiile – VPA (Convulex, Orfiril, Depakine, Ergenyl, Petilin);
 - carbamazepina – CBZ (Timonil, Neurotop, Tegretol, Finlepsin, Taver etc);
 - difenilhidantoin – PHT (Fenitoin, Phenhydan, Dilantin, Epanutin);
 - fenobarbital – PB (Fenobarbital, Gardenal, Luminal);
 - etosuximida – ETM (Suxilep, Zarontin, Petinimid etc);
 - primidona – PRM (Mysolin);
 - clonazepamul – CZ (Rivotril, Antelepsin);
- *medicamente de linia a II-a* (ordinul II) – preparate care administrate numai împreună cu cele de linia I asigură prevenirea apariției unui sau mai multor tipuri de criză. Din această grupă fac parte antiepilepticele ultimelor decenii:
 - lamotrigina – LTG (Lamictal);
 - clobazam* – CB (Frisium, Urbanil);
 - sultiam* – ST (Ospolot);
 - pregabalin – PGB (Lyrica)
 - gabapentin – GBP (Neurontin);
 - topiramat – TPM (Topamax);
 - tiagabin* – TGB (Gabitril);
 - vigabatrin* – VGT (Sabril);
 - felbamat* – FBM;
 - oxcarbazepină – OBZ;

- levetiracetam – LTM;
- zonisamid* – ZND.

O trecere în revistă a caracteristicilor produselor și studiilor ce le-au avut ca subiect schimbă spectrul indicației de primă sau a doua linie.

Acidul valproic/valproatul de sodiu și combinațiile își exercită efectul antiepileptic în special prin acțiunea inhibitorie asupra canalelor de sodiu voltaj dependente și facilitatorie mediată GABA. Prin acest mecanism are un spectru larg de acțiune fiind eficient ca monoterapie și evident și în asociere, în crizele generalizate tonice, clonice, tonico-clonice, absențe și mioclonice și poate fi administrat și în absențele atipice și crizele atone. De asemenea, a fost indicat cu succes în crizele focale simple și complexe, susținând o extensie a indicației în acest sens.

Carbamazepina acționează prin intermediul canalelor de Na voltaj-dependente. Este indicat ca monoterapie în crizele focale și generalizate cu excepția absențelor și crizelor mioclonice, dar și în asociere.

Fenitoinul își exercită efectul antiepileptic prin blocarea canalelor de sodiu voltaj dependente. Deși eficient ca monoterapie în crizele focale și generalizate, recomandarea lui este în prezent mai limitată de efectele adverse și de alternativele terapeutice moderne. Rămâne o variantă preferată pentru terapia crizelor post-lezionale cerebrale (traumatice, chirurgicale) și, în varianta injectabilă, tratamentul de elecție al statusului epileptic.

Fenobarbitalul, cel mai vârstnic antiepileptic, facilitează acțiunea neuroinhibitorie a GABA prin acțiune asupra canalelor de clor. Deși eficient în tratamentul crizelor focale și generalizate, indicația lui actuală este limitată de efectele secundare sedative și asupra funcțiilor cognitive.

Etosuximida este antiepilepticul cu acțiune asupra crizelor de absență, prin reducerea influxului de calciu la nivel neuronal talamic, având indicație limitată și la absențele atipice.

Primidona este un precursor al PB cu eficiență în crizele focale. Datorită efectelor secundare este utilizat în asocierile cu această indicație.

Clonazepamul facilitează inhibiția neuronală mediată GABA și este utilizat pentru tratamentul crizelor mioclonice și atone, mai ales ca asociere.

Multe dintre antiepilepticele „noi“, considerate de linia a 2-a (asociere), încep să-și dovedească eficiența și în monoterapie – indicația fiind susținută și de efectele adverse și interacțiunile medicamentoase reduse, precum și de un regim convenabil de dozare: lamotrigina, topiramatul, oxcarbazepina.

Lamotrigina este un antiepileptic care, prin inhibarea eliberării de neurotransmițători excitatori (glutamat, aspartat), are eficiență în toate formele de crize epileptice. Inițial utilizată în asociere, acum este recomandată ca monoterapie la adulți și copii peste 12 ani, cu avantajul unor efecte teratogene reduse și al influențelor reduse asupra funcțiilor mnemice și cognitive.

Topiramatul își exercită efectul antiepileptic printr-un triplu mecanism – blocarea canalelor de sodiu, facilitare GABA-ergică și atenuarea răspunsului kainat-indus. Este indicat ca monoterapie pentru crizele focale și tonico-clonice peste vârsta de 6 ani și în asociere, peste 2 ani – dovedindu-se eficient și în tratamentul unor sindroame epileptice ale copilului.

Gabapentinul este indicat în crizele focale, cu sau fără generalizare, ca terapie de asociere – cu mențiunea că în unele țări are indicație și în monoterapie la vârste de peste 12 ani.

Oxcarbazepina, analog al CBZ, blochează canalele de sodiu și modulează curenții de calciu și potasiu – fiind eficientă și ca monoterapie în crizele focale și tonico-clonice, cu mai puține efecte secundare decât CBZ.

Levetiracetamul, cu mecanism de acțiune incomplet precizat, este recomandat în crizele focale, mioclonice și absențe, având avantajul unor interacțiuni medicamentoase reduse, nefiind inductor enzimatic.

Din această scurtă trecere în revistă, cu rol orientativ, se poate trage concluzia că, având la dispoziție o paletă largă de medicamente antiepileptice, opțiunea de alegere a unuia dintre ele în intenția de monoterapie sau asociere trebuie să fie rezultatul unei analize complexe, individualizate, ce pornește de la caracteristicile produsului. Așa încât încadrarea limitativă în strict două grupe (linia I și linia II) ar putea fi înlocuită cu cel mult o gamă de opțiuni.

Eficiența se raportează, deci, la tipul de criză. Cunoașterea acestora permite începerea precoce a tratamentului epilepsiei în funcție de semiologia crizelor (tabelul 5).

Alegerea antiepilepticului trebuie să aibă în vedere, alături de spectrul de acțiune specific, și efectele secundare pe termen lung (tratamentul este urmat ani de zile) și raportul lor cu vârsta, terenul, bolile asociate ale pacientului. Iată efectele secundare a trei dintre cele mai utilizate preparate (tabelul 6).

Recomandările cuprinse în tabelul 5 sunt valabile pentru tratamentul epilepsiei cu etiologie incomplet precizată sau al sindroamelor manifestate printr-un singur tip de crize.

În cazul unor forme particulare de epilepsie sau cu mai multe forme de crize sunt preferate alte preparate antiepileptice sau asocieri ale lor (v. sindroamele epileptice).

Tabelul 5

Tipul crizei	Prima alegere/ de elecție	Opțiuni
Generalizate		
Tonico-clonică	VPA, CBZ, LTG, PHT	TPM, LTM, OBZ, GBP, PB, PRM, TGB*
Absență	ESM, VPA	LTG, TPM, LTM, CB*, FBM*
Mioclonică	VPA	LTG, CZ, TPM, ZND*, LTM
Atonă	VPA	LTG, TPM, CB*, FBM*
Focale		
Simple/complexe, ± generalizate	CBZ, PHT, OBZ, VPA, LTG	TPM, GBP, PB, PRM, TGB

Tabelul 6

Medicament	Efect secundar dependent de doză	Efect secundar independent de doză
Fenitoin	Hipertrofie gingivală, hirsutism, acnee, ata- xie, nistagmus, tre- mor, dizartrie, somno- lență, vedere neclară	Anemie megaloblastică, eritem multiform, limfadenopatii
Carbamazepin	Ataxie, nistagmus, somniațență, vedere neclară, hiponatremie	Leucopenie
Valproat de sodiu (ac. valproic)	Tremor, ataxie, greață și vărsături, somnolență, creșterea enzimelor hepatice	Alopecie tranzitorie, demență reversibilă, insuficiență hepatică

Terapia bidrog (polidrog) se instituie după ce cel puțin 2 medicamente recomandate (tabelul 5) și-au dovedit incompleta eficiență la doze terapeutice maxime. Se realizează prin asocierea a două anticonvulsivante cu mecanisme de acțiune diferite, prin încercări succesive și ținând cont de interacțiunile farmacocinetice dintre ele, după care se trece la asocieri multiple (tabelul 7).

2. Stabilirea dozelor terapeutice optime și a ritmului de administrare presupune cunoașterea proprietăților farmacocinetice ale medicamentelor utilizate, a dozelor terapeutice și toxice.

Doza terapeutică optimă este doza la care se obține efectul terapeutic propus, respectiv împiedicarea apariției crizelor epileptice. Ea se obține prin:

- *Administrare lentă a medicamentului:* în cazurile în care frecvența crizelor este mai mică decât timpul necesar pentru realizarea concentrațiilor serice stabile; se începe cu doza terapeutică minimă și se crește progresiv până la

Tabelul 7

Medicament adăugat	PHT	CBZ	VPA	PB	CB	LTG	TGB	TPM
PHT	-			/-	rar			
CBZ	/			/				
VPA	total		-		-		-	-
PB	/			-	-			
CB	rar	-	rar	-	-	-	-	-
VGB	20%	-	-	-	-	-	-	-

Tabelul 8

Medicament	Doza terapeutică medie: mg/zi (mg/kgc/zi)	Concentrație serică terapeutică g/ml	Țimp de înjumătățire a concentrației serice (ore)	Număr de fracționări ale dozei zilnice
VPA	1500 (10-30)	60-100	12 6	3-4
CBZ	1000 (10-20)	4-9	5-12	3-4
PHT	350 (5-9)	10-25	24 12	1-3
ESM	1000 (20-30)	40-80	40-60 (copii 30-40)	2-4

atingerea dozei optime (apreciată clinic și prin măsurarea nivelului seric al drogului). Aceasta este, de altfel, atitudinea recomandată în majoritatea cazurilor, mai ales dacă este vorba de produse ce necesită o titrare lentă pentru evitarea efectelor secundare (LTG, TPM, CBZ).

- *Administrare rapidă*: numai când frecvența crizelor este mai mare decât timpul necesar pentru realizarea concentrației serice stabile; se începe tratamentul cu dozele terapeutice maxime și se scade progresiv până la doza minimă care controlează crizele. Implică riscuri legate de tolerabilitatea individuală față de produs.

Orientativ, se apreciază că se atinge concentrația serică stabilă după ce medicamentul se administrează constant o perioadă de timp egală cu de 5 ori timpul de înjumătățire a acestuia.

Ritmul de administrare trebuie să țină cont de proprietățile farmacocinetice ale preparatului utilizat, dar să ia în considerare și complianța pacientului, pentru a asigura continuitatea tratamentului – fiind preferabile administrările de max 2-3 ori pe zi (tabelul 8).

Stabilirea dozelor trebuie să țină cont de gravitatea bolii (formele grave necesită doze mari) și de particularitățile fiziologice și patologice ale pacientului:

- Vârsta: doze mai mari la copii (metabolism rapid) și mai mici la bătrâni (metabolism mai lent);
- Afecțiuni asociate care împiedică absorbția sau eliminarea medicamentului;
- Interacțiunile cu alte medicamente administrate concomitent: anticonvulsivante (în schemele polidrog) sau pentru afecțiuni cronice sau intercurrente (antiacide, antibiotice, diuretice etc).

Supravegherea tratamentului și urmărirea evoluției bolii

Supravegherea terapiei presupune:

- *Când evoluția sub tratament este clinic favorabilă* (crize rare – la una sau mai multe luni):
 - Control clinic și EEG la 6 luni în primul an, anual până la 5 ani, apoi numai la nevoie;
 - Control biologic la 3 luni în primul an, apoi anual; acesta presupune: hemoleucogramă, enzime hepatice, uree și creatinină serice;
 - Nivelul seric al anticonvulsivantului se determină anual, pentru a confirma evoluția clinică și a analiza complianța pacientului.
- *Când evoluția clinică nu este favorabilă* se impune o evaluare clinică și paraclinică (profil biochimic complet,

nivel seric al antiepilepticului, EEG, CT cerebral, alte investigații după caz) imediată.

Evoluția nefavorabilă se poate datora:

- *Evoluției naturale a sindromului epileptic* cu modificarea profilului crizelor; în această situație poate fi necesară modificarea terapiei prin modificarea dozelor sau chiar a preparatului antiepileptic. Schimbarea preparatului antiepileptic se face numai în condiții de spitalizare a pacientului (pentru a preveni apariția crizelor – chiar status epileptic – datorită întreruperii necontrolate a medicației), prin creșterea progresivă a dozei noului medicament concomitent cu scăderea celui vechi. Creșterea, respectiv scăderea, se fac cu doze mici și la interval de 2-3 zile, în funcție de caracterele farmacologice ale preparatelor, toleranța individuală, nivelurile serice atinse. Atunci când măsurarea nivelurilor serice ale medicamentelor nu este accesibilă, evaluarea se face pe criterii clinice și EEG.
- *Asocierii altor suferințe acute sau cronice*. În această situație se impune tratamentul corect al acestora, cu precauție în ce privește interacțiunea dintre tratamentul epilepsiei și cel al bolii asociate. La nevoie, se pot modifica dozele sau tipul de anticonvulsivant cu precauțiile expuse anterior.
- *Nerespectării regimului de viață sau de administrare a tratamentului*, care se pot datora:
 - Informării insuficiente a pacientului privitor la cronicitatea bolii, evitarea factorilor declanșatori, ritmul administrării tratamentului medicamentos;
 - Nerespectării intenționate sau accidentale a regimului de viață și tratament: nivel intelectual redus, tulburări psihiatrice asociate, dependență de droguri sau alcool, lipsa de supraveghere a copiilor epileptici în familie sau mediul școlar, prejudecăți sociale, interese profesionale, dificultăți economice, scheme terapeutice complicate sau dificil de procurat etc.

Persistența evoluției nefavorabile (frecvența și/sau gravitatea crizelor nemodificată, crescută sau numai ușor scăzută) sub tratament maxim (schemă polidrog adecvată, nivel seric terapeutic corect) definește epilepsia rezistentă la tratament. Posibilele cauze ale acestei forme de epilepsie sunt:

- Diagnostic de epilepsie greșit (în realitate este sincopă, criză psihogenă etc);

- Crizele epileptice sunt intricate cu pseudocrize psihogene (posibile tulburări asociate chiar evoluției naturale a epilepsiei);
- Tratament antiepileptic insuficient, neevidențiat prin dozări serice;
- Expunerea la factori declanșatori;
- Boli cerebrale ce evoluează paralel cu epilepsia;
- Forme de epilepsie cu evoluție natural gravă: encefalopatiile infantile cu epilepsie, epilepsiile mioclonice progresive, statusul epileptic etc – v. sindroamele epileptice);
- Toxicitatea tratamentului antiepileptic (CBZ agravează miocloniile, VGB absențele etc).

Întreruperea tratamentului antiepileptic

1. Întreruperea totală a tratamentului se poate încerca numai după ce, timp de 3-5 ani, pacientul nu a mai prezentat nici o criză clinică.

Decizia de întrerupere totală a tratamentului unui epileptic trebuie să fie rezultatul unei analize atente și individualizate a cazului, care să țină cont de particularitățile de evoluție și prognostic ale sindromului epileptic, caracteristicile pacientului (vârstă, teren patologic, complianță), tipul tratamentului urmat.

Întreruperea se realizează treptat, cu reducerea a 25% din doză la 6-12 luni, pentru a scădea riscul de reapariție a crizelor.

Monitorizarea se face prin control clinic și EEG. Apariția anomaliilor paroxistice EEG impune scăderea ritmului de reducere a terapiei (alungirea intervalului dintre două trepte de scădere a dozei). Reapariția crizelor trebuie să fie urmată de: păstrarea dozei din acel moment neschimbată – dacă este unică; revenirea la o doză eficientă terapeutic – dacă apar crize recurente.

Reapariția crizelor (recidiva) este mai frecventă la adulți și depinde de corectitudinea deciziei și modul de întrerupere a tratamentului, ca și de factori accidentali etc.

2. Întreruperea tratamentului polidrog se bazează pe studii ce demonstrează că, în multe cazuri de epilepsie, terapia polidrog nu aduce o îmbunătățire semnificativă a evoluției, dar crește efectele adverse.

În astfel de cazuri se recomandă revenirea la terapia monodrog prin suprimarea treptată a medicamentelor cu efect sedativ, apoi a celor de linia a II-a și apoi a celor cu doze sau niveluri plasmatice mici. Reducerea dozelor se face prin scădere cu 25% la 2-3 luni pentru fiecare produs.

Situații clinico-terapeutice particulare

Criza epileptică unică

- 5-7% dintre indivizi prezintă o criză epileptică în viață;
- recurența apare la 50% în următorii 4 ani și este facilitată de următorii factori de risc:
 - status neurologic patologic (leziune cerebrală);
 - aspect EEG patologic (mai ales de tip epileptic);
 - crize parțiale.
- se recomandă:
 - în absența factorilor de risc – nici o măsură;
 - în prezența factorilor de risc – monitorizare clinică și EEG timp de 3-5 ani (controale anuale) și tratament monodrog numai în caz de recurență.

Epilepsia și sarcina

Crizele epileptice cu debut tardiv ce apar în timpul sarcinii sunt:

- debut de epilepsie;
 - epilepsia gestațională (idiopatică, cu debut în sarcină);
 - epilepsie simptomatică (malformații vasculare sau meningioame cu receptori pentru estrogeni, acutizate de sarcină).
- crize epileptice acute:
 - boli vasculare cerebrale (tromboflebite cerebrale, embolii amniotice sau paradoxale);
 - eclampsie;
 - hiponatremie datorată oxitocinei, ce favorizează retenția de apă;
 - sincopă (mecanism vasodepresor);
 - reacție la lidocaina utilizată pentru anestezie.
- pseudocrize, psihogene (mai ales peripartum).

Epilepsia crește riscul materno-fetal:

- *matern*: preeclampsie, sângerări vaginale, anemie, placenta previa, infarct placentar;
- *făt*: prematuritate, greutate mică la naștere, asfixie neonatală, malformații, făt mort.

Influența sarcinii asupra epilepsiei:

- posibilă creștere a frecvenței crizelor, mai ales în ultimul trimestru, datorită:
 - scăderii nivelurilor terapeutice anticonvulsivante (crește clearance-ul, crește volumul de apă etc);
 - nivel crescut de estrogeni;

- retenția hidrică;
- privare de somn, stress, anxietate.

Tratamentul antiepileptic în sarcină:

- continuarea tratamentului în timpul sarcinii, mai ales dacă medicamentele fac parte din grupa cu efect teratogen redus: lamotrigină, carbamazepin, valproat; (toate antiepilepticele au potențial risc teratogen, mai ales în prima lună de sarcină, dar riscul este mai mic decât complicațiile generate de crize);
- administrare de acid folic 2,5-5 mg/z;
- administrare de vitamina K oral 20 mg/zi, o lună prepartum – în cazul antiepilepticelor inductoare enzimaticice;
- alăptare normală.

Tratamentul eclampsiei:

- sulfat de magneziu:
 - inițial 4g iv în timp de 5 min;
 - apoi piv 1g/oră timp de 24 ore;
 - monitorizare: excreția de urină (peste 100 ml /oră), respirație > 12/min, reflexe osteotendinoase păstrate;
 - stare de rău epileptic: fenitoin iv 10 mg/kgc în 20 min, posibil încă 5 mg/kgc după 2-6 ore sau diazepam 10 mg iv.

Tratamentul chirurgical al epilepsiei

Obiective:

- control mai bun al crizelor, reducerea efectelor adverse ale terapiei medicamentoase;
- reducerea handicapului psiho-social;
- reducerea morbidității medicale;
- deficit neurologic rezidual minim.

Indicație: epilepsia refractară la tratament medicamentos.

Pregătire preoperatorie:

- Evaluare clinică completă;
- Evaluare EEG pentru localizarea focarului;
- RMN, SPECT etc.

BIBLIOGRAFIE

1. **Adams RD, Victor M, Ropper AH** – Principles of Neurology, sixth ed, McGraw-Hill, 1997, 313-344.
2. **Berkovic SF** – Familial Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, vol. 40, suppl. 2, 1999, 301-302.
3. **Cockerell CO, Shorvon SD** – Epilepsy. Current Concepts. *Current Medical Literature* Ltd, London, 1996.
4. **Gates JR, Hempel A** – Nonepileptic Seizures. *Epilepsia*, vol. 40, suppl. 2, 1999, 289-290.
5. **Guberman AH, Bruni J** – Essentials of Clinical Epilepsy. Second Edition, Butterworth-Heinemann, 1999, 11-50, 167-181.
6. **Kramer G** – Epilepsy in the Elderly. *Clinical Aspects and Pharmacotherapy*, Thieme, 1999, 20-69, 112-142.
7. **Luders H.O, Soheyi N** – Epileptic Seizures – Pathophysiology and Clinical Semiology, Churchill Livingstone, 2000: 261-507, 679-723, 747-774.
8. **Mattson RH** – New Antiepileptic Drugs: From Discovery to Practical Use, Clinical Directions for the Future. *Epilepsia*, vol. 37, suppl. 6, 1996: s4-s45.
9. **Ried S, Beck-Mannagetta G** – Epilepsy, Pregnancy and the Child, Blackwell Science Ltd, 1996, 5-13, 35-69.
10. **Skodda S, Kramer I, Spittler.F, Gehlen W** – Non-convulsive status epilepticus in two patients receiving tiagabine add on treatment. *Journal of Neurology*, vol. 248, no. 2, 2001, 109-113.
11. **Spatt J, Chaix R, Mamoli B** – Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, vol. 248, no 1, 2001: 2-10.
12. **Zunker P, Hohenstein C, Deuschl G** – Pathophysiology of Pre-eclampsia/ eclampsia Syndrome. *Journal of Neurology*, vol. 248, no. 5, 2001, 437-439.