



## **RACCOMANDAZIONI PER LE SCELTE TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DELLE CONVULSIONI NEONATALI**

**(a cura del Gruppo di Studio LICE “Convulsioni neonatali”)**

**redatto 1-3-2018**

**Pisani Francesco<sup>1</sup>, Spagnoli Carlotta<sup>1</sup>, Beccaria Francesca<sup>2</sup>, Beghi Ettore<sup>3</sup>, Pruna Dario<sup>4</sup>, Zamponi Nelia<sup>5</sup>,  
Capovilla Giuseppe<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Parma

<sup>2</sup> Neuropsichiatria Infantile, Centro Epilessia, Ospedale C. Poma, Mantova.

<sup>3</sup>IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano

<sup>4</sup> Centro per l'Epilessia, Ospedale Pediatrico Cao, Cagliari

<sup>5</sup>Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Pediatrico “G. Salesi”, Ancona.

### **Introduzione**

Le convulsioni neonatali rappresentano il sintomo neurologico più frequente nei neonati con sofferenza cerebrale acuta (Sands & Mc Donough 2016). Sebbene la prognosi di questi neonati sembri dipendere prevalentemente dal tipo e dall'estensione del danno cerebrale sottostante, la presenza di convulsioni neonatali assumerebbe un significato prognostico negativo ulteriore soprattutto in presenza di crisi convulsive prolungate e/o di stato epilettico neonatale (Pisani et al. 2007).

La gran parte delle convulsioni neonatali ha risoluzione spontanea e breve durata, in genere <3 minuti, con una durata media che varia da 1 a 5 minuti, tipicamente più prolungata nei neonati a termine (circa 5 minuti) rispetto ai pretermine (2,7 minuti) (Clancy & Legido 1987, Scher et al. 1993a, Scher et al. 1993b). Al momento non si conoscono sicuri fattori predittivi che possano aiutarci a distinguere, sin dall'esordio, le crisi di durata limitata rispetto a quelle che tenderanno a persistere > 5 minuti, sebbene queste ultime si presentino di solito nei soggetti con danno cerebrale severo (Pisani et al. 2007). Tuttavia, l'effetto prognostico negativo esercitato dalle crisi neonatali prolungate che si configurano in uno stato epilettico è ormai dimostrato non solo negli animali da esperimento ma anche in studi osservazionali su neonati umani

(Pisani et al. 2007). Tuttavia, la maggior parte dei dati su cui si basano le nostre conoscenze scientifiche derivano dai risultati della ricerca di base su modelli sperimentali (Sankar et al. 1998) e gli effetti avversi di uno stato epilettico neonatale o di crisi ripetute sullo sviluppo del SNC nell'uomo sono tuttora dibattuti. Evidenze indirette del loro effetto negativo sullo sviluppo cerebrale si deducono dall'alto tasso di morbidità nei soggetti con convulsioni neonatali con evidenza EEGrafica (Pisani et al. 2007). Gli effetti delle convulsioni neonatali su un sistema nervoso centrale immaturo sono difficili da distinguere rispetto agli effetti deleteri legati alla lesione cerebrale che provoca le convulsioni neonatali stesse (Holmes & Ben-Ari 2006, Jensen 1999, Haut et al. 2004, Holmes 2005, Schmid et al. 1999). Si potrebbe ipotizzare, come gli studi animali sembrano suggerire, che i neonati con stato epilettico sono quelli che allo stesso tempo presentano le lesioni cerebrali più severe e vanno incontro al danno maggiore (Jensen et al. 1991).

A tutt'oggi non esistono linee guida emanate da fonti autorevoli sul trattamento delle convulsioni neonatali, se non protocolli ad uso locale approvati da singole istituzioni che spesso forniscono indicazioni non uniformi su farmaci e posologie e soprattutto sono carenti sulle tempistiche di adozione dei diversi momenti farmaco-terapeutici da adottare. Per tale motivo la Lega Italiana contro l'Epilessia si è data il compito di suggerire un percorso terapeutico da adottare in presenza di un neonato con crisi convulsive.

## **Metodi**

I coordinatori del gruppo di studio sulle convulsioni neonatali della LICE, su mandato del Consiglio Direttivo, hanno costituito un gruppo di lavoro di esperti incaricato di redigere raccomandazioni per il trattamento delle convulsioni neonatali. La ricerca bibliografica è stata condotta consultando PubMed ed utilizzando i termini "neonatal seizures" AND "therapy/treatment" alla ricerca degli articoli scientifici pubblicati nel periodo compreso fra il primo gennaio 2000 ed il 30 novembre 2016. Gli articoli pubblicati in data antecedente sono stati inclusi nella revisione della letteratura solo se riportassero i dati di studi con disegno di tipo randomizzato controllato. Lavori scientifici aggiuntivi sono stati individuati attraverso la valutazione delle fonti bibliografiche contenute negli articoli inizialmente selezionati attraverso la ricerca elettronica. La ricerca è stata limitata agli studi condotti su esseri umani e redatti in lingua inglese. Gli atti di convegni sono stati esclusi, mentre sono state considerate le revisioni della letteratura.

Il documento è stato sottoposto al vaglio del Coordinatore della Commissione Linee-Guida e quindi del Consiglio Direttivo LICE, prima di essere approvato e pubblicato sul sito Web della LICE.

I livelli di evidenza presentati in ogni studio sono stati suddivisi in quattro classi (I-IV) e il livello complessivo delle prove di evidenza disponibili per ogni farmaco è stato classificato da A a F come riportato in precedenza (Glauser et al., 2013).

Il grado delle raccomandazioni fornite è stato suddiviso in due categorie:

Forte: quando il rapporto rischi/benefici di un determinato intervento è stato giudicato come favorevole o sfavorevole dall'intero pannello di esperti.

Debole: quando il rapporto rischi/benefici di un determinato intervento non è stato concordemente giudicato come favorevole o sfavorevole dal pannello di esperti o se giudicato non definito dagli esperti per l'assenza di prove scientifiche di alta qualità, la presenza di stime imprecise dei rischi e dei benefici, l'incertezza o variabilità nella valutazione degli outcome, la presenza di benefici di scarsa entità o non commisurati ai rischi o ai costi dell'intervento (Atkins et al. 2004).

## **Cenni relativi alla definizione diagnostica, agli strumenti di monitoraggio e all'inquadramento eziologico delle convulsioni neonatali**

Presupposto fondamentale per una corretta gestione terapeutica è la precisa definizione diagnostica della patologia oggetto dell'intervento. Da un punto di vista semeiologico, le convulsioni neonatali sono state suddivise in cloniche, miocloniche, toniche e "a minima" (Lombroso 1996). La sola diagnosi clinica di convulsioni neonatali è però ormai riconosciuta come inadeguata sia da singoli investigatori (Murray et al. 2008, Clancy 1996, Bye et al. 1995) che dalle società di neurofisiologia clinica (Shellhaas et al. 2011). Il riconoscimento delle crisi sulla base delle caratteristiche semiologiche infatti è inficiato dall'elevata variabilità delle manifestazioni cliniche nel neonato, dal frequente utilizzo di agenti miorilassanti e sedativi nei reparti di terapia intensiva neonatale (Mizrahi & Kellaway 1987, Eye et al. 1983) e, nei neonati trattati con anticonvulsivanti, dal verificarsi del fenomeno della dissociazione elettroclinica (Scher et al. 2003). Inoltre, una serie di fenomeni parossistici precedentemente classificati come convulsioni neonatali, sono più correttamente interpretabili come fenomeni parossistici non epilettici, per l'assenza di correlati EEG (Facini et al. 2016, Orivoli et al. 2015). Infine, studi clinici basati sull'analisi di dati video-EEG hanno evidenziato che solo il 15-20% delle convulsioni neonatali hanno una manifestazione clinica (Bye et al. 1995) e, per contro, solo il 9% delle convulsioni con conferma EEG sono accompagnate da manifestazioni cliniche correttamente identificate e documentate dal personale sanitario della terapia intensiva neonatale (Murray et al. 2008).

Per questi motivi, ovunque sia disponibile una strumentazione EEG convenzionale, la conferma elettroencefalografica è da considerarsi necessaria per la definizione delle convulsioni neonatali (Clancy & Legido 1987; Shellhaas et al. 2011), con la finalità primaria di effettuare un'accurata diagnosi differenziale (Chang & Tsuchida 2014) con fenomeni parossistici di natura non epilettica (Facini et al. 2016, Orivoli et al. 2015). La definizione elettroencefalografica di convulsione neonatale attualmente in uso è la seguente: episodio improvviso, ripetitivo, stereotipato di attività elettroencefalografica patologica con un'ampiezza picco-a-picco di almeno 2 $\mu$ V, durata minima di 10 secondi ed evoluzione con esordio, decorso e cessazione chiaramente identificabili (Clancy & Legido 1987). Compatibilmente con le dotazioni disponibili, il *gold-standard* per la definizione delle convulsioni neonatali è rappresentato dal video-EEG (McCoy & Hahn 2013). Nelle sedi in cui lo strumento non sia disponibile, un monitoraggio EEG continuo dopo la diagnosi per il monitoraggio dell'efficacia terapeutica è raccomandato nelle prime 24 ore dopo la risposta terapeutica (Shellhaas et al. 2011). Se il monitoraggio EEG continuo non è disponibile, è raccomandata la programmazione di EEG seriati.

Accanto all'EEG convenzionale è disponibile e largamente diffuso l'*amplitude-integrated EEG* (aEEG), il cui razionale si basa sull'utilizzo di un numero ridotto di elettrodi da scalpo e su una rappresentazione in scala logaritmica (quindi con compressione temporale) del tracciato che, consentendo una riduzione del tempo necessario sia all'applicazione che all'interpretazione diagnostica, rappresenta un utile strumento nelle terapie intensive neonatali, soprattutto nei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica sottoposti ad ipotermia terapeutica (Cilio 2009). Per la diagnosi di convulsioni neonatali l'aEEG è da considerarsi uno strumento di screening diagnostico (Shellhaas et al. 2011, Abend & Wusthoff 2012): per la conferma diagnostica è necessario fare riferimento all'EEG convenzionale che garantisce maggiore sensibilità e specificità (Shah et al. 2008, Zimbric et al. 2011), in quanto l'aEEG ha una bassa sensibilità nel caso di crisi brevi, focali o che originano da aree cerebrali non coperte dalla sede di applicazione degli elettrodi; inoltre possono generarsi falsi positivi dovuti alla presenza di artefatti, di frequente incidenza poichè l'ambiente della terapia intensiva è ricco di "rumore di fondo" e per la lunga durata dei monitoraggi (Abend & Wusthoff 2012, Shah et al. 2012, McCoy & Hahn 2013).

Oltre agli aspetti legati alla diagnostica differenziale, anche una precisa definizione degli aspetti eziologici, che hanno importanti implicazioni prognostiche, può orientare le scelte terapeutiche.

Le convulsioni neonatali nella maggior parte dei casi sono da considerare di tipo sintomatico acuto, secondarie a patologie del SNC (encefalopatia ipossico-ischemica, emorragia intraventricolare, meningoencefalite, *stroke*)(Vasudevan 2013); in calo rispetto ai decenni passati sono le forme acute sintomatiche di alterazione idro-elettrolitica e metabolica transitoria, grazie al miglioramento degli standard neonatologici di cura (Vasudevan 2013); in una percentuale ridotta ma rilevante di convulsioni neonatali la crisi non è semplicemente un sintomo di una affezione acuta ma la prima manifestazione di una forma di epilessia o encefalopatia epilettica a esordio neonatale (Vasudevan 2013). La distinzione fra questi tre gruppi eziologici ha importanti implicazioni terapeutiche e di gestione.

### **Definizione di stato epilettico neonatale**

Al momento non è disponibile una definizione universalmente accettata di stato epilettico neonatale. Gli studi clinici hanno applicato definizioni diverse, prevalentemente arbitrarie e basate su criteri di ordine temporale. Com'è noto, nelle età successive lo stato epilettico viene definito come un'attività critica continua della durata di almeno 30 minuti o come la presenza di crisi ricorrenti di durata uguale o superiore a 30 minuti senza ripresa della coscienza (Working Group on Status Epilepticus 1993).

E' altrettanto noto che, per lo stato epilettico convulsivo generalizzato dell'età adulta e dell'età pediatrica (oltre il periodo neonatale) è stata proposta e viene generalmente applicata nei protocolli clinici una definizione operativa che considera

diagnostica la presenza di una singola crisi continua o di due o più crisi distinte fra le quali non si verifichi una ripresa della coscienza, per una durata complessiva di 5 minuti (Lowenstein et al. 1999).

E' necessario però sottolineare che l'effettiva applicabilità di tali definizioni ai neonati è tuttora dibattuta (Mizrahi 1999).

La definizione attualmente più utilizzata nella letteratura scientifica (Scher et al. 1993a, Pisani et al. 2007) prevede la presenza di un'attività critica di tipo continuo per almeno 30 minuti o la presenza di crisi intermittenti di durata complessiva pari a 30 minuti, senza ripresa di coscienza fra le crisi.

Aldilà degli aspetti tassonomici, i dati scientifici sembrano deporre per un effetto prognostico negativo delle crisi prolungate (Pisani et al. 2007, van Rooij et al. 2007), rendendo prioritario il loro controllo tempestivo.

## **RISULTATI DELLA REVISIONE DELLA LETTERATURA**

### **Convulsioni neonatali sintomatiche acute**

Sono stati individuati 28 studi soddisfacenti i criteri di inclusione sopra riportati. Quattro studi hanno valutato l'efficacia di farmaci anticonvulsivanti "tradizionali": solo fenobarbital in 2 (Spagnoli et al. 2016, Boylan et al. 2002), fenobarbital versus fenitoina in 2 (Painter et al. 1999, Pathak et al. 2013). Cinque studi hanno indagato il midazolam, di cui 3 in confronto con la lidocaina (Shany et al. 2007, Boylan et al. 2004, Castro Conde et al. 2005, Weeke et al. 2016), L'efficacia della lidocaina è stata valutata in un ulteriore studio (Malingré et al. 2006). Uno studio ha riguardato la carbamazepina (Hoppen et al. 2001) e 3 il topiramato (Glass et al. 2011, Riesgo et al. 2012, Kundak et al. 2012). Fra i farmaci il cui uso è off-label per l'età pediatrica, il levetiracetam è stato valutato in 9 studi (Abend et al. 2011, Fürwentsches et al. 2010, Khan et al. 2011, Khan et al. 2013, Rakshashbhuvankar et al. 2013, Ramantani et al. 2011, Shoemaker et al. 2007, Tanriverdi et al. 2013, Yau et al. 2015). Un articolo ha riportato i dati relativi alla bumetanide (Pressler et al. 2015).

Un totale di 1157 neonati è stato incluso in questi studi, con una media di 41,3 pazienti/studio. Soltanto tre studi hanno un disegno di tipo randomizzato controllato (RCT) (Painter, Pathak, Boylan 2002), 16 sono di tipo retrospettivo (di cui uno riporta una seconda parte di tipo prospettico), cinque sono prospettici, quattro sono case report. I tre studi con disegno RCT presentano una Classe di evidenza III (Painter et al. 1999, Pathak et al. 2013, Boylan et al. 2002), mentre i restanti sono di Classe IV. I risultati degli studi sulla terapia delle convulsioni neonatali sintomatiche acute sono riportati in dettaglio nella Tabella 1.

### **GESTIONE IN ACUTO DELLE CONVULSIONI NEONATALI SINTOMATICHE ACUTE**

Nei primi 5 minuti dall'esordio di sospette convulsioni neonatali, effettuare esami di laboratorio tesi ad individuare eventuali alterazioni metaboliche ed iniziare la registrazione dell'EEG (ove possibile video-EEG). Passare alla somministrazione della terapia anticonvulsivante endovena secondo quanto indicato al punto 2 (Figura 2). In caso di conferma di alterazione idro-elettrolitica, passare al punto 1 (Figura 1).

## **1. GESTIONE DELLE CONVULSIONI NEONATALI SINTOMATICHE DI ALTERAZIONE METABOLICA**

### **TRANSITORIA**

Nel caso si riscontrino alterazioni glico-elettrolitiche negli esami effettuati per convulsioni neonatali, ne è indicata la correzione secondo quanto sotto riportato (Figura 1). La risposta alla terapia di correzione e l'assenza di ulteriori fattori di rischio o di possibili fattori eziologici alternativi/aggiuntivi confermeranno il sospetto diagnostico.

### **IPOGLICEMIA**

In caso di riscontro di ipoglicemia, somministrare 2ml/kg di soluzione di glucosio al 10% in infusione rapida, seguita da infusione lenta di glucosio al 10% fino a 8 mg/kg/minuto, con cui dovrebbe essere ottenuta una correzione dei valori in pochi minuti (Lilien et al. 1977, Lilien et al. 1980, Ogata 1999).

Se alla normalizzazione della glicemia le convulsioni neonatali cessano, procedere con monitoraggi frequenti della glicemia. In caso di ipoglicemia persistente, considerare l'introduzione in terapia dei corticosteroidi (idrocortisone: 2,5 mg/kg ogni 12 ore) (Lilien et al. 1977, Lilien et al. 1980, Ogata 1999).

### **IPOCALCEMIA**

In caso di ipocalcemia, iniziare la correzione con gluconato di calcio al 5% endovena a 200mg/kg in infusione lenta ( $\geq 10$  minuti) sotto monitoraggio della frequenza cardiaca.

Una volta ottenuta la cessazione delle convulsioni neonatali, è necessario proseguire l'infusione alle dosi di 75 mg/kg/die, fino a ottenere una normalizzazione persistente dei valori ematici.

L'infusione rapida comporta un rischio di stravasamento con conseguente necrosi tissutale, e di sviluppo di ipercalcemia, ipofosfatemia ed acidosi (Koo & Tsang 1999, Venkataraman et al. 1991).

### **IPOMAGNESIEMIA**

L'ipomagnesiemia viene corretta mediante somministrazione di una soluzione di solfato di magnesio al 50% i.m. (0,2 ml/kg) oppure di solfato di magnesio al 3% 2 ml/kg e.v. in infusione lenta (15-20 minuti).

L'infusione rapida comporta il rischio di ipotensione, blocco di conduzione A-V o seno-atriale. Successivamente è indicato instaurare un monitoraggio dei valori ematici di magnesio, in quanto è possibile che sia necessario somministrare ulteriori dosi a 8-12 ore di distanza.

E' importante ricordare che nel 50% circa dei casi di ipocalcemia tardiva si associa un'ipomagnesiemia (Cockburn et al. 1977).

## **IPOSODIEMIA**

L'iposodiemia è trattata con soluzioni di sodio al 3% ed eventuale restrizione di liquidi. La somministrazione di 1 ml/kg in acuto determina un innalzamento dei livelli del sodio di circa 1 mEq/l. L'obiettivo della terapia è ottenere la cessazione delle convulsioni mediante una correzione del sodio di circa 4-6 mEq/L nelle prime 1-2 ore, mirando al target finale di una concentrazione plasmatica di sodio pari a 125-130 mEq/l, in modo da evitare il rischio di sindrome da demielinizzazione osmotica, conseguente ad una correzione troppo rapida del sodio, particolarmente nei casi di iponatriemia cronica (Co et al. 2007).

## **Riassunto delle raccomandazioni per il trattamento delle convulsioni neonatali acute sintomatiche di alterazione metabolica transitoria**

La gestione delle convulsioni neonatali acute sintomatiche di alterazione metabolica transitoria è stata affrontata nelle linee-guida sulla gestione e il trattamento delle convulsioni neonatali pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (OMS, 2011), in cui si forniscono le seguenti raccomandazioni:

- In tutti i neonati con convulsioni, deve essere esclusa (e trattata se presente) l'ipoglicemia, prima di considerare il trattamento antiepilettico (raccomandazione forte);
- In tutti i neonati con convulsioni, deve essere misurato il calcio sierico e l'ipocalcemia trattata se presente (raccomandazione forte, contesto-specifica);

Le linee-guida OMS non riportano raccomandazioni relative ad ipomagnesiemia ed iponatriemia, per le quali il Gruppo di Studio ha deciso di fornire la medesima raccomandazione: in tutti i neonati con convulsioni, devono essere escluse la presenza di ipomagnesiemia e di iposodiemia, le quali devono essere trattate se presenti (raccomandazione forte).

## **2. GESTIONE DELLE CONVULSIONI NEONATALI SINTOMATICHE ACUTE DA ALTRA CAUSA**

A questo secondo gruppo appartiene oggi la maggioranza delle convulsioni neonatali. Nella maggior parte dei casi le convulsioni neonatali di tipo sintomatico acuto non persistono a lungo (Wirrell et al. 2001; Miller et al. 2002). L'evoluzione temporale delle convulsioni neonatali acute sintomatiche non correlate ad alterazioni glico-elettrolitiche transitorie è stata studiata principalmente nei neonati affetti da encefalopatia ipossico-ischemica.

In epoca pre-ipotermia terapeutica, il picco di incidenza di convulsioni neonatali (clinicamente definite) in nati a termine con encefalopatia ipossico-ischemica è stato individuato nelle prime 24 ore di vita (Rose & Lombroso 1970); con particolare severità delle crisi fra le 12 e le 24 ore e tipica cessazione entro le 72 ore di vita (Volpe, 2008). Studi con conferma EEG delle convulsioni neonatali hanno documentato un'età media al raggiungimento del picco massimo di crisi intorno a 22-23 ore di vita (Lynch et al. 2012). In questi neonati l'andamento temporale tipico è caratterizzato da un breve periodo iniziale con elevato numero di crisi, seguito da un periodo più prolungato con frequenza inferiore. In particolare il lasso di tempo trascorso fra il picco di incidenza delle crisi e l'età mediana al momento dell'ultima crisi registrata era pari a 30 ore (range interquantile: 14.5–44.7) (Lynch et al. 2012).

Con l'applicazione dell'ipotermia terapeutica, mentre l'età all'esordio è risultata in alcuni studi simile alla precedente (mediana 13.1 ore; range interquantile: 11.4-22.0), e in altri mediamente pari a 35 ore (Wusthoff et al. 2011), con una mediana di 16.5 ore (interquantile: 7.0-49.7), non è stato possibile identificare un pattern chiaro e costante nella successiva evoluzione temporale delle crisi per la loro distribuzione (Lynch et al. 2015). Nel complesso, in base ai dati ottenuti anche da altri investigatori, l'andamento temporale delle crisi nei neonati sottoposti ad ipotermia terapeutica si caratterizza per un più prolungato periodo di rischio per l'esordio di convulsioni (primi 1-2 giorni di vita), cui si associa un secondo picco in quarta giornata di vita, durante la fase di ritorno alla normotermia.

Alcuni fattori possono modificare tale lasso di tempo: in particolare, è stata segnalata una maggior durata del periodo di ricorrenza di crisi con l'aumentare del grado di severità dell'encefalopatia ipossico-ischemica stessa (Lynch et al. 2015).

Per quanto riguarda le convulsioni neonatali acute sintomatiche in nati a termine con ictus cerebrale, sono disponibili i dati di uno studio in cui l'ultima crisi si verificava fra le 29 e le 131 ore di vita (mediana: 49 ore) (McBride et al. 2000).

I principali fattori prognostici negativi includono l'eziologia, la severità del danno cerebrale (quindi i dati di ecografia transfontanellare o RMN encefalica, la presenza di un'obiettività neurologica e di un'elettrogenesi di fondo severamente alterate (Pisani et al. 2009, Pisani et al. 2007).

Fra le cause di convulsioni neonatali acute sintomatiche, le infezioni acute del SNC (meningite, encefalite) presentano incidenza variabile fra gli studi (Keen & Lee 1973, André et al. 1986). Come indicato nelle linee-guida OMS (2011), il

trattamento empirico nel caso di sospetta infezione batterica del SNC si deve basare sulla somministrazione di terapia antibatterica e.v.; nel sospetto di infezione da herpes simplex (raramente causa di convulsioni neonatali), essendo lo standard di trattamento la terapia antivirale endovena, l'OMS raccomanda che in presenza di sintomi/segni suggestivi di sepsi o meningite/encefalite, la presenza di un'infezione del SNC debba essere esclusa con la puntura lombare e debba essere iniziata la terapia specifica per via endovenosa (raccomandazione forte); in caso di indisponibilità ad eseguire la puntura lombare, considerare il trattamento antibiotico empirico in caso di segni di sepsi o meningite (raccomandazione debole, contesto-specifica) (WHO 2011).

## **2A Se le ipotesi eziologiche suggeriscono una transitorietà delle crisi, considerare la somministrazione di benzodiazepine (Figura 2).**

Nel caso l'inquadramento diagnostico deponga per una transitorietà delle convulsioni neonatali, e quindi non sia necessaria una successiva terapia di mantenimento, possono essere preferite le benzodiazepine, quali ad esempio il lorazepam, il midazolam (avente breve emivita) o il diazepam (a più lunga emivita). Dopo la prima somministrazione e.v., le somministrazioni successive sono ripetibili secondo le indicazioni sopra riportate, con possibilità di introdurre una terapia di mantenimento e.v., al dosaggio di 0,05-0,1 mg/kg ogni 8-12 ore nel caso del lorazepam e al dosaggio di 0,2-0,5 mg/kg e.v. ripetibile ogni 4-6 ore per il diazepam (Rose & Lombroso 1970, Pressler 2015). Nelle situazioni in cui la somministrazione di un solo bolo di farmaco sia sufficiente a determinare la cessazione delle convulsioni neonatali, è possibile considerare di non introdurre nessuna terapia di mantenimento cronica, come confermato in un recente lavoro prospettico su nati a termine con encefalopatia ipossico-ischemica e convulsioni neonatali sintomatiche acute, che non ha evidenziato casi di ricorrenza di episodi critici nei neonati in cui la terapia anticonvulsivante era stata sospesa al momento della dimissione dal reparto neonatale. In tali neonati, la decisione di sospendere la terapia era stata formulata caso per caso sulla base della severità del quadro clinico e neuroradiologico e delle crisi in acuto ("seizure burden") (Fitzgerald et al. 2017)

I dati scientifici a supporto della somministrazione del lorazepam sono scarsi e derivano esclusivamente da studi clinici antecedenti al 2000, in cui solo una quota minoritaria dei pazienti è stata monitorata con l'EEG convenzionale; di conseguenza, i dati riportati (controllo delle crisi fra l'86 e il 100%) (Deshmukh et al. 1986, Maytal et al. 1991) sono da considerarsi poco affidabili (Donovan et al. 2016). Anche in questo caso, la raccomandazione viene fornita esclusivamente sulla base di dati derivati da studi clinici di tipo non controllato e sull'opinione di esperti, non essendo disponibili dati derivati da studi clinici di tipo randomizzato controllato (raccomandazione debole).

## **2B Se le ipotesi eziologiche suggeriscono un significativo rischio di intrattabilità è utile preferire farmaci a lunga emivita (Figura 2).**

### **Dati di letteratura**

#### **Prima linea**

In questo caso, i farmaci di prima linea sono rappresentati dal fenobarbital e dalla fenitoina, ovvero i due farmaci per cui esiste la maggiore esperienza nella pratica clinica e per cui sono disponibili dati tratti da trial randomizzati controllati (Classe III) (Painter et al. 1999; Pathak et al. 2013), anche se la forza complessiva delle prove scientifiche prodotte per i singoli farmaci corrisponde ad un livello C (Glauser et al. 2013). Lo storico studio di Painter e collaboratori (Painter et al. 1999), con disegno randomizzato controllato in singolo cieco, ha dimostrato percentuali di risposta simili nei due farmaci (43% al fenobarbital e 45% alla fenitoina) che arrivano al 57% quando la fenitoina è usata come seconda linea dopo il fenobarbital e al 62% quando il fenobarbital è somministrato come seconda linea dopo la fenitoina. Come rilevato anche dall'OMS, la qualità complessiva delle prove di efficacia ottenute da questo studio è da considerarsi molto bassa (WHO 2011). Lo studio di Pathak e collaboratori (Pathak et al. 2013) (disegno controllato, cross-over e open label), evidenzia una percentuale di risposta del 14,5% dopo somministrazione di fenitoina e del 72,2% dopo somministrazione di fenobarbital, con aumento all'80% quando i pazienti non-responsivi alla fenitoina sono trattati con fenobarbital e al 96,3% nel secondo gruppo. Fra le maggiori limitazioni dello studio, sono da considerare la definizione clinica delle convulsioni neonatali - con rischio di errori diagnostici e impossibilità a valutare l'eventuale persistenza di crisi elettriche dopo la cessazione di crisi cliniche (Scher et al. 2003) - e l'assenza di monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci. Seppur in presenza di bassi livelli di evidenza a supporto dell'uso del levetiracetam (dati aneddotici o studi clinici con bassa numerosità del campione e privi di un gruppo di controllo; Classe IV, livello di evidenza D per il levetiracetam nel trattamento delle convulsioni neonatali), per il profilo favorevole degli effetti collaterali, la disponibilità del preparato per somministrazione e.v. e le caratteristiche farmacocinetiche (che rendono non necessaria la verifica dei valori ematici), si suggerisce di considerare il levetiracetam come farmaco alternativo di prima linea (raccomandazione: debole), tenendo in considerazione che si tratta di uso off-label. In questo caso la forza delle prove scientifiche disponibili si basa prevalentemente sull'opinione di esperti, poiché il farmaco è stato utilizzato come prima linea in un solo studio prospettico osservazionale (Ramantani et al. 2011), condotto su 38 neonati (sia a termine che pretermine), ottenendo il 78,9% di risposta a una settimana (71% alla fine della quarta settimana). Fra le limitazioni dello studio sono da

considerare l'utilizzo di boli di fenobarbital durante la titolazione del levetiracetam in caso di crisi prolungate o ripetute e la mancanza di un monitoraggio video-EEG simultaneo. Gli altri tre studi in cui una parte dei pazienti ha ricevuto il levetiracetam come farmaco di prima scelta sono di natura retrospettiva (Khan et al. 2013; Khan et al. 2011; Abend et al. 2011) (livello di evidenza D).

Il gruppo di studio suggerisce di somministrare i farmaci di prima linea nei primi 5 minuti dall'esordio della crisi convulsiva e di verificarne l'efficacia, ove possibile sotto monitoraggio EEG, nei primi 30 minuti dalla fine del bolo (raccomandazione debole).

In caso di risposta al bolo (rispettivamente di fenobarbital, fenitoina o levetiracetam), iniziare la terapia di mantenimento col farmaco utilizzato in via endovenosa, nel seguente modo:

- fenobarbital: terapia di mantenimento per os secondo le indicazioni soprariportate;
- fenitoina: terapia di mantenimento per os secondo le indicazioni soprariportate e livelli ematici, oppure terapia di mantenimento con farmaco alternativo (ad esempio carbamazepina oppure levetiracetam);
- levetiracetam: terapia di mantenimento secondo le indicazioni soprariportate, eventuale monitoraggio dei livelli ematici.

Il monitoraggio dei livelli ematici del levetiracetam non è considerato generalmente necessario alla luce del profilo farmacocinetico favorevole del farmaco (Agrawal et al. 2017); tuttavia, il controllo dei livelli plasmatici del farmaco è da considerare in caso di mancata risposta nonostante elevato dosaggio per chilogrammo di peso corporeo oppure in caso di sospetti effetti collaterali (Mruk et al. 2015, Slaughter et al. 2013) (livello di evidenza D, opinione di esperti).

## **Seconda linea**

In caso di mancata risposta al primo farmaco, la seconda linea va somministrata per la persistenza delle crisi o per la presenza di crisi subentranti senza ritorno alle condizioni neurologiche intercritiche dopo un periodo di 30 minuti (stato epilettico neonatale). La seconda linea può essere rappresentata da:

- ricorso a uno degli altri due farmaci consigliati come prima linea,
- utilizzo off-label della lidocaina (se non sia stata già utilizzata la fenitoina) o del
- midazolam in bolo, seguito dall'infusione continua.

Abbiamo già ricordato la sostanziale non superiorità fra fenitoina e fenobarbital in termini di efficacia; l'utilizzo del levetiracetam come farmaco di seconda linea è stato proposto negli ultimi anni da vari investigatori e all'interno di algoritmi terapeutici (Slaughter et al. 2013, Hart et al. 2015, Harris et al. 2016) (livello di evidenza D, opinione di esperti).

L'utilizzo della lidocaina come farmaco di seconda o terza scelta è supportato da un unico RCT, limitato dalla scarsità del campione (11 neonati non responsivi al fenobarbital, di cui tre trattati con clonazepam e tre trattati con midazolam non hanno risposto, al contrario di 3/5 (60%) trattati con lidocaina) (Boylan et al. 2004) (Classe III). Degli studi osservazionali, il primo, retrospettivo, ha documentato una percentuale di risposta completa pari al 53,3% quando il farmaco è stato usato come seconda linea in una popolazione di nati a termine (Lundqvist et al. 2013). Il secondo, che ha valutato la lidocaina come farmaco di terza linea, ha riscontrato una "buona" risposta nel 52% dei casi nella parte retrospettiva dello studio e del 78% nella parte prospettica (Malingré et al. 2006). Entrambi sono studi di Classe IV. Un ultimo studio di Classe IV, più recente, ha analizzato retrospettivamente i dati relativi a 413 neonati, in cui la lidocaina è stata utilizzata come seconda (dopo il fenobarbital) o terza linea (dopo midazolam, clonazepam oppure fenitoina) (Weeke et al, 2016). Nei nati a termine è emersa una maggior efficacia quando la lidocaina è stata somministrata come terza linea piuttosto che come seconda (buona risposta: 67,6% contro 21,4%) L'efficacia è risultata inferiore nei nati pretermine (buona risposta: 40,7% versus 16,4%) (Weeke et al, 2016). La superiorità del farmaco come terza linea rispetto all'uso come seconda linea nel nato a termine potrebbe suggerire l'esistenza di un bias legato alla somministrazione della lidocaina in fase di spontanea riduzione del cosiddetto carico di crisi ("seizure burden") in quanto è noto che le convulsioni neonatali acute sintomatiche sono tendenzialmente autolimitanti, con pattern di distribuzione temporale meglio noto nell'encefalopatia ipossico-ischemica del nato a termine (Lynch et al. 2012), anche se il decorso sembra essere modificato dall'ipotermia terapeutica (Lynch et al. 2015). Il livello complessivo delle evidenze disponibili per la lidocaina nel trattamento delle convulsioni neonatali è quindi di tipo D.

Il midazolam è stato valutato come farmaco di seconda linea in uno studio retrospettivo in cui ha determinato il 100% di risposta in 15 pazienti (Castro Conde et al. 2005). Due ulteriori studi retrospettivi di confronto del midazolam con la lidocaina come terapia di seconda scelta, hanno però evidenziato una superiorità della lidocaina (Shany et al. 2007, Weeke et al. 2016). Gli altri dati disponibili sull'uso di questo farmaco riguardano l'efficacia come terza linea in uno studio retrospettivo, con 73,3% di risposta completa (11/15 soggetti) e 6,7% di risposta parziale (1/15) (Van Leuven et al. 2004) e la risposta ottenuta su tre nati a termine con stato epilettico refrattario (Sirsi et al. 2008). In uno studio recente, le percentuali di buona risposta (cessazione completa delle convulsioni neonatali, confermata all'aEEG, e assenza di ricorrenza di crisi per più di 4 ore, con possibilità di successive crisi singole non suscettibili di trattamento) sono state del 12,7% dopo somministrazione come seconda linea e del 57% come terza linea (Weeke et al, 2016) (livello D).

**Riepilogo dei livelli di evidenza disponibili per i farmaci anticonvulsivanti utilizzati nella terapia delle convulsioni neonatali acute sintomatiche**

L'indicazione all'utilizzo del fenobarbital come farmaco di prima scelta nel trattamento delle convulsioni neonatali acute sintomatiche si basa sui risultati di due studi clinici di Classe III (in cui il farmaco era confrontato con la fenitoina (Painter et al. 1999, Pathak et al. 2013)) e di due studi di Classe IV (Boylan et al, 2002, Spagnoli et al, 2016).

Di conseguenza, nel complesso il livello delle evidenze disponibili è di tipo C (Glauser et al. 2013). Considerando che la fenitoina era inclusa negli stessi due studi RCT (Painter 1999; Pathak 2013), anche per questo farmaco il livello di evidenza è di tipo C.

Dalla revisione della letteratura emerge inoltre che, per quanto riguarda gli altri farmaci antiepilettici, vi è un solo studio di Classe III (che confronta la lidocaina con il midazolam come terapia di seconda linea in neonati non responsivi al fenobarbitale). Di conseguenza, il livello complessivo delle prove di efficacia disponibili è di tipo D. Va tuttavia sottolineato che, secondo la classificazione GRADE (che utilizza criteri di valutazione più rigorosi), la qualità complessiva delle prove di efficacia è molto bassa, sia per gli studi che confrontano la lidocaina con le benzodiazepine (Shanny et al, 2007, Boylan et al, 2004) che per quelli che valutano l'utilizzo delle benzodiazepine come seconda linea dopo fenobarbital o fenitoina (Castro Conde et al. 2005).

Per tutti gli altri farmaci anticonvulsivanti considerati, si propongono livelli di evidenza D basati su studi di Classe IV (raccomandazione debole).

### **Trial vitaminici**

In caso di mancata risposta agli antiepilettici di seconda linea, soprattutto nei neonati con convulsioni a eziologia non chiara, si propongono i seguenti trial vitaminici: piridossina, acido folinico, piridossal-fosfato, biotina. In letteratura un tentativo terapeutico con vitamine viene indicato più frequentemente dopo il fallimento di almeno due farmaci antiepilettici tradizionali (Hwang & Kwon 2015, Slaughter et al. 2013), anche se altri autori lo suggeriscono dopo il fallimento degli antiepilettici di terza linea (Hart et al. 2015). Non esistono studi clinici controllati che abbiano confrontato l'efficacia comparata di tali approcci alternativi; pertanto la decisione se effettuare i trial vitaminici dopo il fallimento della seconda o piuttosto della terza linea di antiepilettici tradizionali si basa esclusivamente sull'opinione di esperti (livello D; raccomandazione debole).

La somministrazione di piridossina deve essere eseguita ponendo particolare attenzione al rischio di apnea ed arresto respiratorio (Stockler et al., 2011; van Karnebeek & Jaggumantri S, 2015) e preferibilmente sotto monitoraggio EEG, per poter valutare l'eventuale risposta, non soltanto clinica ma anche neurofisiologica (Schmitt et al. 2010): interruzione dello stato epilettico o delle crisi subentranti, miglioramento del pattern EEG. Inoltre, è descritta una severa depressione in acuto del tracciato durante l'infusione endovenosa (Bass et al. 1996). Valutare la presenza o assenza di risposta dopo

10 minuti, tenendo in considerazione però che la letteratura riporta la possibilità di una risposta tardiva o di un'assenza di risposta EEG (Mills et al. 2010); alcuni investigatori hanno inoltre evidenziato come la somministrazione di piridossina possa indurre modificazioni aspecifiche nell'EEG di neonati con crisi farmaco-resistenti, che non permettono di identificare né di escludere una epilessia piridossina-dipendente (Bok et al. 2010). Passare alla somministrazione per os come terapia di mantenimento (Hwang & Kwon 2015; Plecko et al. 2014) per 1-3 giorni; in caso di risposta parziale, considerare la somministrazione di dosi crescenti di piridossina per via endovenosa (incrementi di 100 mg a dose, fino a una dose totale massima di 500 mg) prima di passare alla somministrazione per os, che andrebbe continuata (Plecko et al. 2014) per 1-3 giorni. In caso di inefficacia, associare il calcio folinato e successivamente passare al piridossal-fosfato per os, da valutare su un periodo di 3 giorni, aggiustando la posologia in caso di episodi critici (Plecko et al. 2014), e alla biotina.

In caso di cessazione delle crisi, è indicato continuare con la terapia di mantenimento fino al risultato dei test diagnostici.

#### **RACCOMANDAZIONI RIASSUNTIVE RELATIVE AI TRIAL VITAMINICI**

In caso di convulsioni neonatali resistenti agli anticonvulsivanti e di eziologia non accertata, il ricorso ai trial vitaminici è raccomandato (livello di evidenza D, opinione di esperti; raccomandazione debole).

Nel caso la diagnosi venga confermata, la prosecuzione della terapia integrativa a vita è considerata attualmente lo standard di cura (raccomandazione forte).

#### **STATO EPILETTICO NEONATALE REFRATTARIO**

In caso di mancata risposta ai farmaci di seconda linea e al trial di piridossina, di crisi subentranti o di stato epilettico che si protrae oltre i 70-90 minuti, somministrare come terza linea un bolo di midazolam seguito dall'infusione continua. I dati di letteratura disponibili per l'utilizzo del midazolam nella terapia in acuto delle convulsioni neonatali lo hanno valutato come seconda (Shany et al. 2007, Weeke et al. 2016, Boylan et al. 2004) o terza linea (Castro Conde et al. 2005, Sirsi et al. 2008, van Leuven et al. 2004, Weeke et al. 2016). L'unico studio con disegno randomizzato controllato (Boylan et al. 2004) aveva reclutato solo 3 pazienti trattati con midazolam (raccomandazione debole).

#### **STATO EPILETTICO NEONATALE SUPER-REFRATTARIO**

In caso di mancata risposta, in presenza di stato epilettico super-refrattario considerare pentobarbital o tiopental, tenendo conto dell'estrema scarsità di dati di letteratura in epoca neonatale (Bonati et al. 1990; Slaughter et al. 2013) (raccomandazione debole).

## **RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALL'USO DEI FARMACI ANTICONVULSIVANTI**

### **NELLA TERAPIA DELLE CONVULSIONI NEONATALI ACUTE SINTOMATICHE DA ALTRA CAUSA**

In caso di convulsioni neonatali acute sintomatiche, in cui l'orientamento diagnostico, i dati clinici, EEG e di neuroimaging e l'obiettività neurologica neonatale depongano per una transitorietà del periodo di manifestazione delle convulsioni neonatali, il gruppo di studio ritiene preferibile considerare il ricorso a terapia con benzodiazepine (raccomandazione debole).

Nel caso in cui l'orientamento diagnostico, i dati clinici, EEG e di neuroimaging e l'obiettività neurologica neonatale depongano per una possibile maggior persistenza delle convulsioni neonatali, il gruppo di studio ritiene indicato preferire altre scelte farmacologiche (raccomandazione debole).

L'insieme delle evidenze scientifiche disponibili per la scelta dei farmaci di prima linea è nel complesso di bassa qualità (WHO 2011, Booth & Evans 2004). Per la disponibilità di studi di tipo randomizzato controllato (Classe III), il fenobarbital e la fenitoina sono da considerarsi farmaci di prima scelta (raccomandazione forte); tuttavia, in considerazione delle segnalazioni di disturbi cognitivi a lungo termine di tali farmaci (ancorchè conflittuali) (Forcelli et al. 2012, Maitre NL et al. 2013, Shetty J et al. 2015), il levetiracetam può essere considerato come farmaco di prima scelta alternativo sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche (raccomandazione debole).

Non sono al momento disponibili evidenze scientifiche che consentano di stabilire un ordine di priorità nella scelta dei farmaci anticonvulsivanti di seconda linea (livello di evidenza D), per cui il gruppo di studio ha proposto una flow-chart in cui non viene esplicitato un ordine preferenziale di somministrazione; la scelta è da basarsi sul profilo degli effetti collaterali ed in base al contesto clinico complessivo (raccomandazione debole).

### **CONSIDERAZIONI SULLA GESTIONE DELLE CONVULSIONI NEONATALI NEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A IPOTERMIA TERAPEUTICA**

Nel caso di neonati sottoposti a ipotermia terapeutica nell'ambito di un'encefalopatia ipossico-ischemica di grado moderato-severo, sono necessarie due considerazioni: la prima relativa alle potenziali modifiche farmacocinetiche indotte dall'ipotermia (riduzione dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e quindi della clearance) (Donovan et al. 2016); la seconda relativa alla possibilità di un sinergismo fra alcuni farmaci antiepilettici e l'ipotermia nel determinare un effetto neuroprotettivo.

#### Effetti farmacocineticici

- Fenobarbital: le concentrazioni plasmatiche minime, medie e massime sono risultate aumentate rispetto alle condizioni di normotermia (Filippi et al. 2011), con volume di distribuzione e clearance inalterate (Shellhaas et al. 2013). Le modificazioni riscontrate non sono però clinicamente significative, per cui la posologia massima di 40 mg/kg somministrati in boli endovenosi è inalterata alle temperature utilizzate per l'ipotermia terapeutica (van den Broek et al. 2012).
- Fenitoina: mancano dati riferiti al periodo neonatale, ma studi su popolazioni pediatriche suggeriscono una ridotta clearance durante ipotermia (Empey et al. 2013). Inoltre, livelli superiori di fenitoina persistono anche dopo il ritorno alla normotermia, aumentando il rischio di tossicità, in particolare per quanto riguarda l'effetto bradicardizzante (Bhagat et al. 2006).
- Midazolam: l'efficacia come farmaco di seconda linea nei neonati sottoposti a ipotermia è modesta (23%, documentata con monitoraggio aEEG); inoltre l'ipotermia aumenta l'incidenza di ipotensione indotta da midazolam (van den Broek et al. 2015).
- Lidocaina: mentre non sono segnalate modifiche nella percentuale di risposta al farmaco in condizioni di ipotermia rispetto alla normotermia (Donovan et al. 2016), la farmacocinetica è modificata, con riduzione del 24% della clearance; la letteratura riporta la mancata insorgenza di cardiotoxicità con la somministrazione di una posologia pari al 70% di quella prevista in condizioni di normotermia (van den Broek et al. 2013).

#### Effetti neuroprotettivi

Studi preclinici a favore di un sinergismo in termini di neuroprotezione fra ipotermia e farmaci antiepilettici sono disponibili per il topiramato (Follet et al. 2004; Schubert et al. 2005; Liu et al. 2004), anche se il trasferimento di questi dati all'uomo richiede estrema cautela. Per quanto riguarda il levetiracetam, un recente studio sull'effetto del farmaco in condizioni di ipotermia terapeutica in un modello murino di 9 giorni di età, ha dimostrato un'incidenza dose-dipendente di apoptosi non evidenziata a basse dosi (Strasser et al. 2016).

### **RACCOMANDAZIONI RIASSUNTIVE SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTICONVULSIVANTI NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI AD IPOTERMIA TERAPEUTICA**

Sulla base dei dati disponibili (livello di evidenza D), al momento attuale è possibile formulare esclusivamente una raccomandazione debole sull'associazione fra farmaci anticonvulsivanti ed ipotermia terapeutica.

### **GESTIONE DELLE CONVULSIONI NEONATALI NEL SOSPETTO DI ENCEFALOPATIE EPILETTICHE O DI**

## EPILESSIE AD ESORDIO NEONATALE

### 1. Errori congeniti del metabolismo causa di epilessie a esordio neonatale

#### Epilessia piridossino-dipendente

Le crisi predominanti sono di tipo mioclonico (multifocali ed erratiche o massive), anche se tipicamente i neonati con epilessia piridossino-dipendente presentano crisi polimorfe, comprendenti crisi miocloniche, toniche, spasmi, associati a movimenti oculari anomali, grimaces, pianto ed irritabilità (Schmitt et al. 2010; Nabbout et al. 1999). L'età d'esordio è tipicamente pre/perinatale, mentre all'EEG sono descritti pattern a tipo burst-suppression, di burst asincrone di anomalie epilettiformi, o di anomalie epilettiformi multifocali.

La maggioranza dei casi di epilessia piridossino-dipendente è causata da mutazioni nel gene che codifica per la deidrogenasi della semialdeide alfa-aminoadipica (ALDH7A1: aldehyde dehydrogenase 7 family, member a1) (Mills et al. 2006), anche se studi di linkage sembrano supportare l'ipotesi di un'eterogeneità genetica (Bennett et al. 2005).

Da un punto di vista terapeutico, queste forme si caratterizzano per la resistenza agli antiepilettici tradizionali con risposta alla vitamina B6. La risposta alla piridossina endovena può essere evidente in pochi minuti con completa cessazione delle crisi (per cui può essere effettuata una prima valutazione dopo 10 minuti dalla fine del bolo) e l'EEG può normalizzarsi in 24-28 ore, anche se la risposta non conferma la diagnosi né un apparente fallimento terapeutico la esclude completamente (Cirillo et al. 2015; Bok et al. 2010). Alternative alla somministrazione endovena sono rappresentate dalla terapia per os o enterale, allo stesso dosaggio, con rischio sovrapponibile di apnea. Nel sospetto di un'epilessia piridossino-dipendente, la terapia con piridossina deve essere continuata fino all'eventuale esclusione della diagnosi genetica (Stockler et al. 2011), mentre in caso di conferma molecolare non ci sono al momento raccomandazioni univoche per la prosecuzione della terapia a lungo termine (van Karnebeek & Jaggamantri 2015).

Alla luce del fatto che l'epilessia folinato-responsiva è risultata geneticamente identica all'epilessia piridossino-dipendente, la monoterapia con folinato non è più raccomandata, mentre se ne può considerare l'uso come terapia di associazione (Gallagher et al. 2009), che potrebbe avere un ruolo importante nel contesto di uno stato epilettico (Plecko et al. 2014).

#### Epilessia responsiva al piridossal 5'-fosfato

L'epilessia responsiva al piridossal 5'-fosfato è una forma di encefalopatia epilettica resistente sia agli antiepilettici tradizionali che alla piridossina, ma responsiva al piridossal-fosfato (Kuo & Wang 2002). Il difetto molecolare è localizzato nella piridoss(amina) 5'-fosfato ossidasi, enzima che converte la piridossamina 5' fosfato e la piridossina in

piridossal 5' fosfato (PLP). Il PLP è l'unico cofattore della vitamina B6, ed essendo coinvolto in numerose reazioni enzimatiche non è disponibile un biomarcatore specifico, per cui si rende necessaria la diagnosi genetica, anche se non mancano le segnalazioni in letteratura di casi idiopatici responsivi al PLP (Wang & Kwon 2005).

Dal punto di vista clinico le crisi sono simili a quelle riscontrate nell'epilessia piridossino-dipendente, con più frequente riscontro di un pattern EEG a tipo burst-suppression. Inoltre, spesso si tratta di nati pretermine (Campistol & Plecko, 2015). Questi pazienti possono presentare manifestazioni di tipo sistemico, quali anemia, coagulopatia, ipoglicemia, acidosi lattica, disfunzione renale, deficit di accrescimento (Plecko et al. 2014) (Figura 3).

## **2. Epilessie ed encefalopatie epilettiche a esordio neonatale**

### Sclerosi tuberosa

Nei pazienti con sclerosi tuberosa l'epilessia esordisce entro il periodo neonatale in circa il 5-6% dei casi (Chu-Shore et al. 2010). Nei pazienti con epilessia farmaco-resistente va valutato un approccio chirurgico, normalmente non praticato in epoca neonatale (Curatolo et al. 2012).

Alla luce dell'azione dei prodotti genici di *TSC1/TSC2* come regolatori della via di segnalazione PI3K-AKT-mTOR, gli analoghi della rapamicina (inibitori di mTOR) sono considerati una potenziale terapia specifica per l'epilessia secondaria a sclerosi tuberosa, oltre che per gli astrocitomi giganti subependimali (SEGA). A riguardo non esistono studi condotti sul neonato, anche se alcuni recenti studi comprendono anche pazienti in età pediatrica (French et al. 2016, Samuelli et al. 2016, Overwater et al. 2016).

### Emimegalencefalia

L'emimegalencefalia frequentemente si manifesta con crisi epilettiche a esordio neonatale. La chirurgia (in particolare l'emisferotomia), che rappresenta uno degli approcci terapeutici principali quando le crisi tendono ad essere farmaco-resistenti, non viene normalmente effettuata nel periodo neonatale. Nonostante il coinvolgimento della via di segnalazione intracellulare PI3K-AKT-mTOR, al momento non esistono studi sull'impiego di analoghi della rapamicina in questa condizione (D'Gama et al. 2015, Mirzaa et al. 2016).

### **Epilessia neonatale associata a mutazione dei geni *KCNQ2* e *3***

L'epilessia neonatale benigna è causata nella maggior parte dei casi da mutazioni nei geni *KCNQ2* e *KCNQ3* (Zara et al. 2013) che codificano per canali del potassio voltaggio-dipendenti responsabili di una corrente sottosoglia del potassio, con azione di riduzione dell'eccitabilità neuronale (Delmas & Brown 2005).

Questa epilessia può presentare un'ereditarietà di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta oppure manifestarsi come condizione sporadica. Le crisi, pluriquotidiane, esordiscono nella prima settimana di vita. Si tratta di crisi toniche asimmetriche, associate ad apnea e desaturazione e seguite da clonie focali (Miceli et al. 2016). Il trattamento con carbamazepina oppure oxcarbazepina (Sands et al. 2016) determina un rapido controllo delle crisi anche a bassi dosaggi (10 mg/kg/die), mentre l'efficacia di farmaci alternativi, fra cui il fenobarbital, è scarsa (Sands et al. 2016). Dati di letteratura sembrano suggerire un impatto positivo del precoce controllo delle crisi in epoca neonatale sul rischio di epilessia successiva (correlazione col numero di crisi in epoca neonatale) (Grinton et al. 2015). Non sono ancora disponibili dati univoci sulla durata ottimale della terapia antiepilettica cronica, anche se è stata riportata una ricorrenza di crisi in caso di sospensione della terapia prima del compimento dei 9 mesi di vita (Pisano et al. 2015) (Figura 3, Tabella 2).

### **Sindrome di Ohtahara**

Con il termine sindrome di Ohtahara si definisce un'encefalopatia epilettica ad esordio precoce (neonatale-infantile) con caratteristico pattern EEG di burst-suppression e la presenza di spasmi tonici come tipo predominante di crisi, anche se possono associarsi crisi a diversa semiologia (Tabella 1) (Zupanc 2009, Murakami et al. 2013). Questa sindrome è in realtà un'insieme di sindromi elettrocliniche che riconoscono una base genetica, fra cui ricordiamo le mutazioni nel gene legato ad X Aristaless-related homeobox (ARX) (Giordano et al. 2010, Kato et al. 2010), o in STXBP1 (Syntaxin Binding Protein 1) (Saito et al. 2008). In quest'ultimo caso, sono disponibili segnalazioni aneddotiche di un'ottima risposta terapeutica al levetiracetam (Dilena et al. 2016), il che pone in relazione il ruolo della syntaxina-1 nella fusione delle vescicole sinaptiche (Zhou et al. 2013) con meccanismi d'azione specifici del levetiracetam sul sistema di rilascio delle vescicole sinaptiche tramite il legame a SV2A (glicoproteina implicata nel rilascio delle vescicole sinaptiche) (Dilena et al. 2016).

Numerosi altri geni sono inoltre stati implicati (Hwang & Kwon 2015), inclusi KCNQ2, CDKL5 e KCNT1 (Pavone et al. 2012, Kato et al. 2013, Saito et al. 2012), anche se, essendo stati delineati quadri elettroclinici distintivi, appare più corretto un inquadramento sindromico specifico (Auvin et al. 2016). Il secondo gruppo eziologico è rappresentato da cause strutturali (malformative) del SNC (Ohtahara & Yamatogi 2006).

La sindrome di Ohtahara è severamente refrattaria sia ai trattamenti antiepilettici tradizionali sia alle terapie immunomodulanti, con prognosi sfavorevole. Sono riportati in letteratura e tentativi terapeutici con vigabatrin e dieta chetogena (Korff et al. 2012).

Nei casi in cui è presente una causa strutturale, deve essere valutata la possibilità di procedere con un approccio chirurgico, essendo segnalati rari casi in letteratura accomunati da una prognosi migliore rispetto ai casi sottoposti esclusivamente a farmacoterapia (Malik et al. 2013) (Figura 3, Tabella 2).

### **Encefalopatia epilettica mioclonica precoce**

L'encefalopatia mioclonica precoce (EME) è caratterizzata dalla presenza di mioclonie frammentarie che esordiscono in epoca neonatale/infantile precoce. Sono inoltre frequenti le crisi parziali motorie. All'EEG è presente un pattern tipo burst-suppression, maggiormente evidente nel sonno (Lombroso 1990). L'eziologia è variabile, ma più spesso legata ad errori congeniti del metabolismo, quali ad esempio l'iperglicinemia non chetotica, l'acidemia metilmalonica, l'acidemia propionica. Le epilessie vitamino-sensibili (epilessia piridossino-dipendente, epilessia dipendente dal piridossal-5-fosfato) devono essere sempre considerate nella diagnosi differenziale, in quanto possono esordire con quadri sovrapponibili ad una EME (Khan & Baradie 2012, Dalla Bernardina et al. 1983). La prognosi è severa e le terapie farmacologiche non sono efficaci, fatta eccezione per le forme responsive alle vitamine. Va in ogni caso ricordata la necessità di introduzione precoce delle terapie specifiche, ove disponibili (ad esempio nell'encefalopatia glicinica) (van Hove et al. 2002) (Figura 3, Tabella 2).

### **Encefalopatia da KCNQ2**

Mutazioni de novo nel gene KCNQ2 sono associate allo sviluppo di una sindrome epilettica severa, nota come encefalopatia epilettica da KCNQ2 (Weckhuysen et al. 2012), tipicamente associata a mutazioni missenso nel canale voltaggio-dipendente del potassio  $K_v7.2$  e caratterizzata da epilessia con esordio neonatale con crisi simili a quelle riscontrate nell'epilessia neonatale benigna, ma con elettrogenesi di fondo severamente alterata e sviluppo di un ritardo psicomotorio profondo (Numis et al. 2014). Le crisi sono altamente refrattarie alla maggioranza dei farmaci antiepilettici, ma tipicamente responsive ai bloccanti del sodio, in particolare alla carbamazepina (Pisano et al. 2015, Numis et al. 2014) (Figura 3, Tabella 2). Infine, è recente la segnalazione di una possibile riduzione delle crisi epilettiche in seguito a terapia con retigabina (ezogabina), che aumenta direttamente le correnti voltaggio-dipendenti attraverso il canale ionico (Millichap et al. 2016), farmaco tuttavia attualmente fuori produzione.

### **Epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti (EIMFS)**

Precedentemente indicata come epilessia maligna dell'infanzia con crisi parziali migranti, esordisce generalmente in

epoca infantile, mentre sono rari i casi ad esordio neonatale. Le crisi, clinicamente polimorfe, tipicamente migrano da un focus all'altro; sono possibili crisi multiple a insorgenza simultanea da diverse aree cerebrali (Coppola et al. 1995).

L'eziologia principale è legata a mutazioni de novo nel gene KCNT1, che codifica per un canale del potassio attivato dal sodio (Barcia et al. 2012).

Le crisi sono altamente refrattarie sia agli antiepilettici tradizionali che ai corticosteroidi (Yamamoto et al. 2011). Lo stiripentolo in associazione al clonazepam (Coppola et al. 1995, Merdariu et al. 2013) e in alcuni casi il levetiracetam (Hmaimess et al. 2006) sono stati suggeriti come trattamento preferenziale. Esistono inoltre segnalazioni di efficacia del potassio bromuro (Okuda et al. 2000) e della rufinamide (Vendrame et al. 2011), nonché della terapia di combinazione con fenitoina, levetiracetam ed acetazolamide - quest'ultima in particolare per le crisi di apnea (Irahara et al. 2011) - 34 (Hart et al. 2015). E' consigliabile un tentativo precoce con un trial di vitamine (Hart et al. 2015). La dieta chetogena non ha dato risultati soddisfacenti nei casi finora pubblicati (Merdariu et al. 2013) (Figura 3, Tabella 2).

Recenti dati di letteratura sembrano suggerire un'efficacia della quinidina, antiaritmico di classe I, essendo stata dimostrata in vitro un'azione di inversione dell'aumentata conduttanza del canale (122 Milligan et al. 2014). Esistono dati preliminari di applicazione clinica in singoli pazienti, con riscontri non univoci (Bearden et al. 2014, Mikati et al. 2015, Chong et al. 2016).

## **RACCOMANDAZIONI RIASSUNTIVE SULLA GESTIONE DELLE CONVULSIONI NEONATALI NEL SOSPETTO DI ENCEFALOPATIE EPILETTICHE O DI EPILESSIE AD ESORDIO NEONATALE**

Nelle forme a sospetta origine genetica, deve essere tentata un'accurata caratterizzazione fenotipica (elettroclinica) (raccomandazione forte) finalizzata all'utilizzo precoce o preferenziale di farmaci anticonvulsivanti specifici, ove disponibili.

In particolare, nelle forme con sospetta eziologia da mutazione del gene KCNQ2, devono essere preferiti i farmaci bloccanti del sodio (livello D; raccomandazione debole).

Nel caso siano identificate forme altamente refrattarie, dopo l'utilizzo dei farmaci anticonvulsivanti per cui sono disponibili le maggiori evidenze la più prolungata consuetudine d'uso e la presenza in scheda tecnica, considerare il ricorso a terapie alternative (livello D, raccomandazione debole).

## APPENDICE

### Fenobarbital e.v.:

- dose d'attacco consigliata: 15-20 mg/kg e.v. (massimo 40 mg/kg in totale);
- somministrare a una velocità non superiore a 1 mg/kg/minuto (ovvero in genere in 10 minuti) ripetibile ogni 15-20 minuti\* alla dose di 10-20 mg/kg (fino a un massimo di 40 mg/kg in totale);
- ottenere i livelli plasmatici post-bolo in 1-2 ore;
- in caso di risposta completa dopo una o due dosi da carico, potrebbe non essere necessario inserire una terapia di mantenimento, mentre tale introduzione deve essere considerata nel caso in cui siano state necessarie dosi ripetute;
- in caso di efficacia, iniziare la terapia di mantenimento a 5 mg/kg/die diviso in 2-4 somministrazioni dopo 12 ore dalla somministrazione dell'ultimo bolo;
- se in terapia di mantenimento con fenobarbital, controllarne i livelli plasmatici dopo 4-5 giorni di terapia;
- il fenobarbital sodico iniettabile deve essere diluito ad almeno una concentrazione di 10 mg/ml in soluzione con acqua per preparazioni iniettabili (non può essere cioè somministrata a una concentrazione superiore a 10 mg in 1 ml);
- può indurre effetti collaterali quali sedazione, depressione respiratoria; ipotensione;
- nel paziente in respiro spontaneo, deve essere somministrato alla presenza del rianimatore e/o di personale medico addestrato al supporto avanzato della ventilazione e al trattamento dell'ipotensione arteriosa;
- è necessario un controllo costante della pressione arteriosa e della frequenza e del ritmo cardiaco (con monitor ECG);
- la via di somministrazione i.m. determina maggiore variabilità di assorbimento (33, 34, 126 (Slaughter et al. 2013, Hart et al. 2015, Glass 2014)).

\* In un recente lavoro scientifico è stato modificato il protocollo di somministrazione dei boli in acuto, valutandone l'efficacia d'azione a distanza di un'ora dall'inizio dell'infusione, sulla base di un tempo di distribuzione stimato per il fenobarbital in 30 minuti. Tale condotta terapeutica non si è associata ad un aumento del rischio di stato epilettico neonatale (46% pre-implementazione del protocollo versus 36% post-implementazione) (Harris et al. 2016).

### Fenitoina sodica e.v.:

- dosaggio consigliato: 18-20 mg/kg e.v.;
- velocità massima di infusione: 1 mg/kg/minuto (in genere 30-45 minuti, almeno 20 minuti);
- controllare dosaggio ematico appena possibile e ripetere anche controllo dei livelli del fenobarbital se somministrato in

precedenza (miglior monitoraggio di potenziale interazione);

- livelli plasmatici terapeutici: 10-20 mg/ml;

- la fenitoina sodica non deve essere diluita in soluzione glucosata perché la soluzione precipita;

- il farmaco deve essere infuso utilizzando un accesso venoso indipendente, possibilmente in un vaso di grosso calibro per ridurre il rischio di flebite;

- per evitare l'irritazione venosa locale, dopo ogni iniezione e.v. di fenitoina sodica dovrebbe essere eseguita un'iniezione di soluzione fisiologica sterile;

- devono essere monitorate frequenza cardiaca (con monitor ECG) e pressione arteriosa;

- possibili effetti collaterali: sedazione (rara), ipotensione, aritmie cardiache, "purple glove syndrome", reazioni cutanee di gravità variabile fino alla sindrome di Stevens-Johnson;

- la depressione respiratoria è teoricamente possibile, ma estremamente rara;

- è controindicata in presenza di blocco atrio-ventricolare di II grado o grave ipotensione;

- non utilizzare la fenitoina per os nella prima settimana di vita per problemi di assorbimento gastro-intestinale;

- in caso di risposta, iniziare terapia di mantenimento a 5 mg/kg/die (fino a un massimo di 20 mg/kg/die) per os o e.v., suddivisa in tre somministrazioni (ogni 8 ore); controllare i livelli ematici, oppure considerare mantenimento con un farmaco alternativo per ridurre il potenziale di tossicità e la necessità di ricorso al monitoraggio dei livelli sierici (Slaughter et al. 2013, Glass 2014, Kubon & Filiano 1998).

La fosfenitoina (profarmaco della fenitoina), consigliata in letteratura, non è al momento disponibile in Italia.

#### **Midazolam e.v.:**

- bolo di 0,1-0,2 mg/kg; se vi è interruzione clinica e/o elettrica della crisi proseguire con mantenimento di 0,05 mg/kg/h in infusione continua, da aumentare fino a 0,1 mg/kg/h in caso di mancata risposta, da valutare dopo 15 minuti (massimo 1 mg/kg/h); interrompere l'infusione continua dopo 24 ore dall'eventuale interruzione delle crisi (se è stato utilizzato per  $\leq$  72 ore, ridurre di 0,05-0,1 mg/kg/h ogni 8 ore);

- monitoraggio EEG continuo;

- continuare le eventuali terapie di mantenimento in atto al momento dell'introduzione del midazolam;

- può determinare depressione respiratoria, se utilizzato in paziente in respiro spontaneo;

- può determinare acidosi metabolica, reversibile alla sospensione, e ipotensione.

Note: rapida durata d'azione, soggetto a tachifilassi con necessità di infusione continua; induce accumulo con

allungamento dell'emivita quando utilizzato per periodi prolungati (Slaughter et al. 2013, Hart et al. 2015, Glass 2014, Harris et al. 2016).

#### **Levetiracetam e.v.:**

- In letteratura è riportata la somministrazione di dosaggi molto variabili: le dosi utilizzate per il bolo variano fra 10 mg/kg e 60 mg/kg e.v., mentre la dose di mantenimento fra 10 mg/kg/die e 80 mg/kg/die. Si suggeriscono i seguenti dosaggi: bolo: 30–60 mg/kg e.v., dose di mantenimento: 30-50 mg/kg/die, suddivisa in 2 o 3 somministrazioni;
- la clearance del levetiracetam aumenta significativamente nel corso della prima settimana di vita, per cui nel nato a termine sono necessari frazionamenti più frequenti della terapia per mantenere le concentrazioni nel range terapeutico; pertanto si suggerisce una suddivisione in 3 somministrazioni/die, mentre la mediana dell'emivita di eliminazione è di 8,9 ore nel neonato pretermine (rispetto ai valori di 5-7 dell'età pediatrica), da collegarsi alla ridotta clearance renale, essendo la funzione di filtrazione glomerulare immatura, per cui nel nato pretermine si suggerisce una suddivisione in 2 somministrazioni/die;
- negli studi che riportano questi dati: in caso di persistenza di convulsioni dopo il primo bolo, un secondo bolo è stato somministrato dopo 10 minuti; in un singolo caso viene segnalata una risposta entro 17 minuti;
- inoltre le concentrazioni di picco sono raggiunte un'ora dopo il bolo;
- in caso di risposta al bolo, la terapia di mantenimento per os va iniziata 8-12 ore dopo il bolo;
- il levetiracetam sembra presentare un profilo di sicurezza e di farmacocinetica favorevoli nel neonato anche se sono attualmente in corso alcuni studi di tipo randomizzato controllato, finora non disponibili, per cui l'esperienza è essenzialmente aneddotica;
- la maggior parte degli studi ne riporta l'impiego come farmaco di seconda o terza scelta, pur non essendo disponibili studi che ne confrontino l'efficacia a quella, per esempio, della fenitoina, generalmente utilizzata come seconda linea in numerosi protocolli.

E' stato proposto anche uno schema di somministrazione che prevedeva l'utilizzo del levetiracetam (infusione in un periodo di 15 minuti) come seconda linea, nel caso venisse verificata all'EEG la persistenza di crisi dopo 30 minuti dal bolo di fenobarbital. Successivamente, nel caso all'EEG venisse confermata la presenza di crisi un'ora dopo il completamento della dose da carico di levetiracetam, i pazienti rientravano nel protocollo tradizionale, ricevendo

tipicamente un'ulteriore dose di fenobarbital oppure la fenitoina (Mruk et al. 2015, Donovan et al. 2016, Hart et al. 2015, Sharpe et al. 2012, Merhar et al. 2011, Blonk et al. 2010, Shoemaker et al. 2007).

#### **Lidocaina e.v.:**

- l'uso della lidocaina, come farmaco di seconda o terza linea, dimostra una buona efficacia (78% con aEEG, 60% circa con cEEG) sia nel pretermine che nel nato a termine;
- il suo uso è limitato dalla ristretta finestra terapeutica e dal rischio di effetti collaterali di tipo cardiovascolare (bradicardia e tachicardia ventricolare), in particolare per concentrazioni plasmatiche > 9 mg/l;
- uno studio di farmacocinetica ha evidenziato che i neonati (sia a termine sia pretermine) dovrebbero ricevere circa il 50% delle dosi di lidocaina generalmente somministrate;
- bolo di 2 mg/kg in 10 minuti; proseguire con infusione continua a 5-7 mg/kg/h per 4-6 ore, poi scalare di 2 mg/kg/h ogni 12 ore fino alla sospensione completa;
- in caso di somministrazione della lidocaina in infusione continua non preceduta dalla somministrazione di un bolo e in caso di velocità di infusione molto bassa, le percentuali di risposta sono inferiori;
- fattori di rischio per l'insorgenza di effetti collaterali cardiaci: potassiemia instabile, disfunzione cardiaca (congenita), uso di fenitoina;
- iniziare un secondo farmaco come mantenimento, ad esempio levetiracetam (Hellstrom-Westas et al. 1988, Van den Broek et al. 2011, Weeke et al. 2016, Weeke et al. 2015).

#### **Lorazepam e.v.:**

Dose: 0,05-0,1 mg/kg/die in infusione in 2-5 minuti. Dalla letteratura disponibile (aneddotica) relativa all'epoca neonatale, la dose è ripetibile al massimo per tre volte; l'emivita nel neonato non è ben conosciuta. Nei limiti della scarsa numerosità dei campioni riportati, non sono segnalati significativi effetti collaterali cardio-respiratori o laboratoristici, mentre è stato riportato un aumento dei livelli del fenobarbital a livelli tossici in 2 pazienti (Kubon & Filiano 1998, Volpe 2001, Deshmukh et al. 1986, Maytal et al. 1991).

Il lorazepam non è utilizzato come terapia di mantenimento (Kubon & Filiano 1998, Volpe 2001, Deshmukh et al. 1986, Maytal et al. 1991).

#### **Diazepam e.v.:**

Dose: 0,25-0,5 mg/kg e.v. lenta, ripetibile ogni 4-6 ore, per un totale di 1-2 volte; 0,5 mg/kg per via e.r. La frequenza respiratoria e cardiaca devono essere monitorate strettamente, in particolare in caso di precedente somministrazione di farmaci con effetto di depressione sul SNC. L'emivita apparente è riportata come variabile fra le 31 e le 54 ore (Rose & Lombroso 1970, Co et al. 2007, Pressler 2015).

#### **Tiopental e.v.:**

Dose: 10 mg/kg.

Utilizzo riportato in uno studio effettuato su pazienti già ventilati e affetti da encefalopatia ipossico-ischemica severa. Da considerare in caso di fallimento di terapie farmacologiche alternative (Bonati et al. 1990; Slaughter et al. 2013).

#### **Pentobarbital e.v.:**

Da considerare in caso di fallimento di terapie farmacologiche alternative (Slaughter et al. 2013).

#### **Vitamine**

Nel sospetto di epilessie neonatali vitamina-sensibili:

#### **Piridossina**

Dose di attacco: 100 mg endovena (o 30 mg/kg), in due dosi a distanza di due ore.

Per il rischio di arresto respiratorio, somministrare in ambiente protetto (Stockler et al., 2011; van Karnebeek & Jaggumantri, 2015).

Consigliabile somministrazione sotto monitoraggio EEG. Generalmente, si ottiene una risposta rapida con interruzione dello stato epilettico o delle crisi subentranti.

Se il test è positivo, passaggio al mantenimento orale a 5-15 mg/kg/die fino a 30 mg/kg/die in 2-3 dosi frazionate per 1-3 giorni; dose massima: 500 mg/die (lo sviluppo di una neuropatia sensitiva è stato osservato per dosaggi di 1 g/die).

Con la somministrazione cronica, rischio di neuropatia periferica (sensitiva > motoria).

In caso di conferma diagnostica, lo standard di cura è la supplementazione a vita con dosi farmacologiche di piridossina (van Karnebeek & Jaggumantri 2015, Hart et al. 2015; Hwang & Kwon 2015, Plecko et al. 2014, Stockler et al. 2011).

#### **Piridossal-fosfato:**

Se la piridossina non risulta efficace, ma persiste il sospetto di un deficit metabolico in questo ambito, utile terapia con

piridossal-fosfato.

Dose di attacco: 50 mg/kg/die (30-60 mg/kg/die secondo (Campistol & Plecko, 2015) divise in 4-6 dosi per via enterale per 3 giorni. Un trial di 10 mg/kg/dose di PLP per via orale a distanza di due ore può determinare la cessazione delle crisi entro 60 minuti, seguita da una fase di ipotonia, apnea e compromissione neurologica.

Dose di mantenimento: 30-50 mg/kg/die in 4-6 dosi frazionate per 2 settimane da somministrare per os o per via enterale. La sospensione orale deve essere preparata immediatamente prima dell'uso in quanto soggetta a rapida ossidazione. Alcuni autori mantengono questa terapia per due settimane.

In cronico: 10-15 mg/kg/die.

Può causare disfunzione epatica, mentre non sono stati finora riportati casi di neuropatia periferica. E' frequente il verificarsi di recidive critiche durante la terapia con PLP (van Karnebeek & Jaggamantri 2015, Hart et al. 2015, Hwang & Kwon 2015, Plecko et al. 2014, Blau 2014, Baxter 2005, Campistol & Plecko, 2015).

### **Biotina**

Dose di attacco: 5-10 mg per via enterale o e.v., due volte/die.

Dose di mantenimento: 5 mg per os/SNG due volte/die, da aumentare fino a 10 mg per due volte/die (Hart et al. 2015).

### **Calcio folinato**

Dose di attacco: 5 mg via enterale, due volte/die; 3-5 mg/kg.

Dose di mantenimento: 5 mg per os/SNG per due volte/die.

Può causare o esacerbare le crisi, soprattutto ad alte dosi. L'aggiunta del folinato come terapia di associazione alla piridossina nei casi con risposta incompleta può determinare effetti positivi, anche se il meccanismo è attualmente sconosciuto. Una volta stabilizzato il quadro epilettologico, la presenza di un impatto prognostico positivo a lungo termine è controverso.

Continuare la somministrazione di vitamine o fino alla dimostrazione della negatività dei test biochimici o per due settimane in caso di assenza di risposta (Hart et al. 2015, Hwang & Kwon 2015, Stockler et al. 2011, Gallagher et al. 2009).

### **RACCOMANDAZIONI FINALI**

Accanto alle raccomandazioni specifiche per guidare la scelta dei farmaci, si ritiene necessario sottolineare l'utilità di

indire riunioni multidisciplinari alla presenza degli specialisti implicati nella cura del neonato affetto da convulsioni neonatali (Neonatologi, Neuropsichiatri Infantili, ove pertinente del Genetista Clinico e dello Specialista in malattie metaboliche) in modo da fornire ai genitori informazioni corrette e complete relativamente alla diagnosi, alle opzioni terapeutiche e alle implicazioni prognostiche fin dalle prime fasi della presa in carico.

## Bibliografia

Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Monk HM, Dlugos DJ, Clancy RR. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2011;26:465-70.

Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2012;29:441-8.

Agrawal A, Banergee A. A review of Levetiracetam in neonates. *Curr Drug Metab* 2017 Jun 6.

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/preavviso-di-interruzione-della-commercializzazione-di-trobalt%C2%AE-retigabina-27072016>.

André M, Matisse N, Vert P, Debrulle C. Neonatal seizures--recent aspects. *Neuropediatrics* 1988;19:201-7.

Auvin S, Cilio MR, Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiol Dis* 2016;92(Pt A):72-89.

Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nat Genet* 2012;44:1255-9.

Bass NE, Wyllie E, Cohen B, Joseph SA. Pyridoxine-dependent epilepsy: the need for repeated pyridoxine trials and the risk of severe electrocerebral suppression with intravenous pyridoxine infusion. *J Child Neurol* 1996;11:422-4.

Baxter P. Pyridoxine or pyridoxal phosphate for intractable seizures? *Arch Dis Child* 2005;90:441-2.

Bearden D, Strong A, Ehnott J, DiGiovine M, Dlugos D, Goldberg EM. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol* 2014;76:457-61.

Bennett CL, Huynh HM, Chance PF, Glass IA, Gospe SM Jr. Genetic heterogeneity for autosomal

recessive pyridoxine-dependent seizures. *Neurogenetics* 2005;6:143-9.

Bhagat H, Bithal PK, Chouhan RS, Arora R. Is phenytoin administration safe in a hypothermic child? *J Clin Neurosci* 2006;13:953-5.

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (editors). Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, 2014.

Blonk MI, van der Nagel BC, Smit LS, Mathot RA. Quantification of levetiracetam in plasma of neonates by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878:675-81.

Bok LA, Maurits NM, Willemsen MA, et al. The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:2406-2411.

Bonati M, Marraro G, Celardo A, et al. Thiopental efficacy in phenobarbital-resistant neonatal seizures. *Dev Pharmacol Ther* 1990;15:16-20.

Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004;62:486-8.

Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F165-70.

Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004218.

Bye AM, Flanagan D. Spatial and temporal characteristics of neonatal seizures. *Epilepsia* 1995;36:1009-16.

Campistol J, Plecko B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism.

*Epileptic Disord* 2015;17:229-42.

Castro Conde JR, Hernández Borges AA, Doménech Martínez E, González Campo C, Chang T,

Tsuchida TN. Conventional (continuous) EEG monitoring in the NICU. *Curr Pediatr Rev*

2014;10:2-10.

Chong PF, Nakamura R, Saito H, Matsumoto N, Kira R. Ineffective quinidine therapy in early

onset epileptic encephalopathy with KCNT1 mutation. *Ann Neurol* 2016;79:502-3.

Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy

in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51:1236-41.

Cilio MR. EEG and the newborn, *Journal of Pediatric Neurology* 2009;7:25.

Cirillo M, Venkatesan C, Millichap JJ, Stack CV, Nordli DR, Jr. Case Report: Intravenous and Oral

Pyridoxine Trial for Diagnosis of Pyridoxine-Dependent Epilepsy. *Pediatrics* 2015;136:e257-261.

Clancy RR, Legido A. The exact ictal and interictal duration of electroencephalographic neonatal

seizures, *Epilepsia* 1987;28:537.

Clancy RR. The contribution of EEG to the understanding of neonatal seizures. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 1):S52-9.

Co JP, Elia M, Engel J Jr, et al. Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal

seizures in developing countries. *Epilepsia* 2007;48:1158-64.

Cockburn F, Brown JK, Belton NR, Forfar JO. Neonatal convulsions associated with primary

disturbance of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. *Arch Dis Child* 1973;48:99-108.

Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995;36:1017–24.

Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:582-6.

D’Gama, AM, Geng Y, Couto JA, et al., Mammalian target of rapamycin pathway mutations cause hemimegalencephaly and focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2015;77:720-725.

Dalla Bernardina B, Dulac O, Fejerman N, et al. Early myoclonic epileptic encephalopathy (E.M.E.E.). *Eur J Pediatr* 1983;140:248-52.

Delmas P, Brown DA. Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:850–862.

Deshmukh A, Wittert W, Schnitzler E, Mangurten HH. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures. A pilot study. *Am J Dis Child* 1986;140:1042-4.

Dilena R, Striano P, Traverso M, et al. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain Dev* 2016;38:128-31.

Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L, Cryan JF, Boylan GB. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs* 2016;76:647-61.

Empey PE, Velez de Mendizabal N, Bell MJ, et al; Pediatric TBI Consortium: Hypothermia Investigators. Therapeutic hypothermia decreases phenytoin elimination in children with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2013;41:2379-87.

Eyre JA, Oozer RC, Wilkinson AR. Continuous electroencephalographic recording to detect seizures in paralysed newborn babies. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983;286:1017–8.

Facini C, Spagnoli C, Pisani F. Epileptic and non-epileptic paroxysmal motor phenomena in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:3652-9.

Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, et al. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia* 2011;52:794-801.

Fitzgerald MP, Kessler SK, Abend NS. Early discontinuation of antiseizure medications in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsia* 2017;58:1047-1053.

Follet PL, Deng W, Dai W, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate. *J Neurosci* 2004;24:4412e20.

[Forcelli PA](#), Kozlowski R, Snyder C, Kondratyev A, Gale K. Effects of neonatal antiepileptic drug exposure on cognitive, emotional, and motor function in adult rats. [J Pharmacol Exp Ther](#) 2012;340:558-66.

French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388:2153-2163.

Fürwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Pöschl J, Schubert S, Rating D, Bast T. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure* 2010;19:185-9.

Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G, et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2009;65:550-6.

Giordano L, Sartori S, Russo S, et al. Familial Ohtahara syndrome due to a novel ARX gene mutation. *Am J Med Genet A* 2010;152A:3133-7.

Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44:439-42.

Glass HC. Neonatal seizures: advances in mechanisms and management. *Clin Perinatol* 2014;41:177-90.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551-63.

Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4:38.

Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015;56:1071–1080.

Harris ML, Malloy KM, Lawson SN, Rose RS, Buss WF, Mietzsch U. Standardized treatment of neonatal status epilepticus improves outcome. *J Child Neurol* 2016;1-9.

Hart AR, Pilling EL, Alix JJ. Neonatal seizures-part 2: Aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:226-32.

Haut SR, Veliskova J, Moshe SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurol* 2004;3:608-17.

Hellström-Westas L, Westgren U, Rosén I, Svenningsen NW. Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. I. Clinical effects and cerebral electrical activity monitoring. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:79-84.

Hmaimess G, Kadhim H, Nassogne MC, Bonnier C, van Rijckevorsel K. Levetiracetam in a neonate with malignant migrating partial seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 55-9.

Holmes GL, Ben-Ari Y. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006;5:1055-63.

Holmes GL. Effects of seizures on brain development: lesson from the laboratory. *Pediatr Neurol* 2005;33:1-11.

Hoppen T, Elger CE, Bartmann P. Carbamazepine in phenobarbital-nonresponders: experience with ten preterm infants. *Eur J Pediatr* 2001;160:444-7.

Hwang SK , Kwon S. Early-onset epileptic encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes. *Korean J Pediatr* 2015;58(11):407-14.

Irahara K, Saito Y, Sugai K, et al. Effects of acetazolamide on epileptic apnea in migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Res* 2011;96:185–9.

Jensen FE, Applegate CD, Holtzman D, Belin T, Burchfiel J. Epileptogenic effect of hypoxia in the immature rodent brain. *Ann Neurol* 1991;29:629-37.

Jensen FE. Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: experimental models. *Epilepsia* 1999; 40:S51-58.

Kato M, Koyama N, Ohta M, Miura K, Hayasaka K. Frameshift mutations of the ARX gene in

familial Ohtahara syndrome. *Epilepsia* 2010;51:1679-84.

Kato M, Yamagata T, Kubota M, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia* 2013; 54:1282–1287.

Keen JH, Lee D. Sequelae of neonatal convulsions. Study of 112 infants. *Arch Dis Child* 1973;48:542-6.

Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011;44:265-9.

Khan O, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol* 2013;49:340-3.

Khan S, Al Baradie R. Epileptic encephalopathies: an overview. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:403592.

Koo WWK, Tsang RC. Calcium and magnesium homeostasis. In: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG. Neonatology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

Korff CM, Vulliemoz S, Picard F. Ohtahara syndrome or early-onset West syndrome? A case with overlapping features and favorable response to vigabatrin. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:753-7.

Kubon KCK, Filiano J. Neonatal seizures. In: Cloherty JP, Stark AR, eds. Manual of Neonatal Care. Philadelphia: Lipincott- Raven; 1998. p.493-505.

Kundak AA, Okumu N, Dilli D, Erol S, Zenciro lu A. Topiramate use in the neonatal period. *Pediatr Neurol* 2012;46:410.

Kuo MF, Wang HS. Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. *Pediatr Neurol* 2002;26:146-7.

Lawrence R, Inder T. Neonatal status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:163e8.

Lilien LD, Grajwer LA, Pildes RS. Treatment of neonatal hypoglycemia with continuous intravenous glucose infusion. *J Pediatr* 1977;91:779-82.

Lilien LD, Pildes RS, Srinivasan G, Voora S, Yeh TF. Treatment of neonatal hypoglycemia with minibolus and intravenous glucose infusion. *J Pediatr* 1980;97:295-8.

Liu Y, Barks JD, Xu G, Silverstein FS. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke* 2004;35:1460e5.

Lombroso CT. Neonatal seizures: historic note and present controversies. *Epilepsia* 1996;37: S5 S13.

Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:380-408.

Lowenstein DH, Bleck TP, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120e2.

Lundqvist M, Ågren J, Hellström-Westas L, Flink R, Wickström R. Efficacy and safety of lidocaine for treatment of neonatal seizures. *Acta Paediatr* 2013;102:863-7.

Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V, et al. The temporal characteristics of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Seizure* 2015;33:60-5.

Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V, Murphy BP, Rennie JM, Boylan GB. The temporal evolution of electrographic seizure burden in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Epilepsia*

2012;53:549-57.

[Maitre NL](#), Smolinsky C, Slaughter JC, Stark AR. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol*. 2013;33:841-6.

Malik SI, Galliani CA, Hernandez AW, et al. Epilepsy surgery for early infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara syndrome). *J Child Neurol* 2013;28:1607–17.

Malingré MM, Van Rooij LG, Rademaker CM, et al. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* 2006;165:598–604.

Maytal J, Novak GP, King KC. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures. *J Child Neurol* 1991;6:319-23.

McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000;55:506-13.

McCoy B, Hahn CD. Continuous EEG monitoring in the neonatal intensive care unit. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:106-14.

McCoy B, Hahn CD: Continuous EEG monitoring in the neonatal intensive care unit. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:106-14.

Merdariu D, Delanoe C, Mahfoufi N, et al. Malignant migrating partial seizures of infancy controlled by stiripentol and clonazepam. *Brain Dev* 2013;35:177–80.

Merhar SL, Schibler KR, Sherwin CM, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr* 2011; 159:152–4.

Miceli F, Soldovieri MV, Joshi N, MPH, Weckhuysen S, Cooper E, Tagliatela M. KCNQ2-related disorders. *GeneReviews* Initial Posting: April 27, 2010; Last Update: March 31, 2016.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32534/>

Mikati MA, Jiang YH, Carboni M, et al. Quinidine in the treatment of KCNT1-positive epilepsies. *Ann Neurol* 2015;78:995-9.

Miller SP, Weiss J, Btwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002;58:542-8.

Millichap et al. KCNQ2 encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet* 2016;2:e96.

Milligan CJ, Li M, Gazina EV, et al. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol* 2014;75:581-90.

Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain* 2010;133:2148-59.

Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine dependent seizures. *Nat Med* 2006;12:307-9.

Mirzaa, GM, et al., Association of MTOR mutations with developmental brain disorders, including megalencephaly, focal cortical dysplasia and pigmentary mosaicism. *JAMA Neurol* 2016;73:836-845.

Mizrahi EM. Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: lessons from clinical experience. *Epilepsia* 1999;40:S42e50.

Mizrahi EM. Status epilepticus in the neonate. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. Status epilepticus: mechanisms and management. *MIT Press*; 2006. p. 134e45.

Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987;37:1837–44.

Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20:76-89.

Murakami N, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Early infantile epileptic syndromes with suppression-bursts: early myoclonic encephalopathy vs. Ohtahara syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993;47: 197-200.

Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F187-91.

Nabbout R, Soufflet C, Plouin P, Dulac O. Pyridoxine dependent epilepsy: a suggestive electroclinical pattern. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F125-9.

Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, et al. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. *Neurology* 2014;82:368–370.

Ogata ES. Carbohydrate homeostasis. In: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG. *Neonatology*. 5th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, pages: 699-714.

Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. *Brain Dev* 1987;9:371-6.

Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for

differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res* 2006;70 Suppl 1:S58-67.

Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, Araki A, Kitamura N, Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2000;22:56–9.

Orivoli S, Facini C, Pisani F. Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn. *Brain Dev* 2015;37:833-9.

Overwater IE, Rietman AB, Bindels-de Heus K, et al. Sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: A randomized controlled trial. *Neurology* 2016;87:1011-8.

Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341:485-9.

Pathak G, Upadhyay A, Pathak U, Chawla D, Goel SP. Phenobarbitone versus phenytoin for treatment of neonatal seizures: an open-label randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2013;50:753-7.

Pavone P, Spalice A, Polizzi A, et al. Ohtahara syndrome with emphasis on recent genetic discovery. *Brain Dev* 2012;34:459–68.

Perera Soler R. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005;64:876-9.

Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. *Neurology* 2007;69:2177-85.

Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics* 2009;124:e580-7.

Pisano T, Numis AL, Heavin SB, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia* 2015;56:685-91.

Plecko B, Struys EA, Jakobs C, in: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (editors). Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, 2014, pages 179-190.

Pressler RM. Neonatal seizures. In: From Channels to commissioning: a practical guide to epilepsy. [www.epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/attachments/Chapter06Pressler2015.pdf](http://www.epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/attachments/Chapter06Pressler2015.pdf)

Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, et al; Neonatal seizure treatment with Medication Off-patent (NEMO) consortium.. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. *Lancet Neurol* 2015;14:469-77.

Rakshashbuvankar A, Rao S, Kohan R, Simmer K, Nagarajan L. Intravenous levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Clin Neurosci* 2013;20:1165-7.

Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:1-7.

Riesgo R, Winckler MI, Ohlweiler L, Ranzan J, Becker M, Salvador S, Magalhaes L, Ribeiro R. Treatment of refractory neonatal seizures with topiramate. *Neuropediatrics* 2012;43:353-6.

Rose AL, Lombroso CT. A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. *Pediatrics* 1970;45:404-25.

Saito H, Kato M, Koide A, et al. Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in

Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 2012;72:298-300.

Saito H, Kato M, Mizuguchi T, et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2008;40:782-8.

Samueli S, Abraham K, Dressler A, et al. Efficacy and safety of Everolimus in children with TSC – associated epilepsy - Pilot data from an open single-center prospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:145.

Sands TT, Balestri M, Bellini G, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia* 2016;57:2019-2030.

Sands TT, McDonough TL. Recent Advances in Neonatal Seizures. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:92.

Sankar R, Shin DH, Liu H, et al. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci* 1998;18: 8382-393.

Scher MS, Hamid MY, Steppe DA, Beggarly ME, Painter MJ. Ictal and interictal electrographic seizure durations in preterm and term neonates. *Epilepsia* 1993a;34:284.

Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics* 1993b;91:128.

Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol* 2003;28:277-80.

Schmid R, Tandon P, Stafstrom CE, Holmes GL. Effects of neonatal seizures on subsequent

seizure-induced brain injury. *Neurology* 1999;53:1754-761.

Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:e133-42.

Schubert S, Brandl U, Brodhun M, et al. Neuroprotective effects of topiramate after hypoxia ischemia in newborn piglets. *Brain Res* 2005;1058:129e36.

Shah DK, Boylan GB, Rennie JM. Monitoring of seizures in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F65-9.

Shah DK, Mackay MT, Lavery S, et al. Accuracy of bedside electroencephalographic monitoring in comparison with simultaneous continuous conventional electroencephalography for seizure detection in term infants, *Pediatrics* 2008;121:1146-54.

Shany E, Benzaqen O, Watemberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007;22: 255–9.

Sharpe CM, Capparelli EV, Mower A, Farrell MJ, Soldin SJ, Haas RH. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012;72:43-9.

Shelhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, et al: The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:611-7.

Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol*

2011;28:611-7.

Shellhaas RA, Ng CM, Dillon CH, Barks JD, Bhatt-Mehta V. Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia.

*Pediatr Crit Care Med* 2013;14:194-202.

[Shetty J](#). Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy--risks and benefits of anticonvulsant therapy. [Dev Med](#)

[Child Neurol](#). 2015;57 Suppl 3:40-3.

Shoemaker MT, Rotenberg JS. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol*

2007;22:95-8.

Sirsi D, Nangia S, LaMothe J, Kosofsky BE, Solomon GE. Successful management of refractory

neonatal seizures with midazolam. *J Child Neurol* 2008;23:706-9.

Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic

review. *J Child Neurol* 2013;28:351-64.

Spagnoli C, Seri S, Pavlidis E, Mazzotta S, Pelosi A, Pisani F. Phenobarbital for Neonatal Seizures:

Response Rate and Predictors of Refractoriness. *Neuropediatrics* 2016;47:318-26.

Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency:

clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.

*Mol Genet Metab* 2011;104:48-60.

Strasser K, Lueckemann L, Kluever V, et al. Dose-dependent effects of levetiracetam after hypoxia

and hypothermia in the neonatal mouse brain. *Brain Res* 2016;1646:116-24.

Tanriverdi S, Terek D, Koroglu OA, Yalaz M, Tekgul H, Kultursay N. Neonatal status epilepticus

controlled with levetiracetam at Sturge Weber syndrome. *Brain Dev* 2013;35:367-71.

van den Broek MP, Groenendaal F, Toet MC, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:671-9.

van den Broek MP, Huitema AD, van Hasselt JG, et al. Lidocaine (lignocaine) dosing regimen based upon a population pharmacokinetic model for preterm and term neonates with seizures. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(7):461-9.

van den Broek MP, Rademaker CM, van Straaten HL, et al. Anticonvulsant treatment of asphyxiated newborns under hypothermia with lidocaine: efficacy, safety and dosing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F341-5.

van den Broek MP, van Straaten HL, Huitema AD, et al. Anticonvulsant effectiveness and hemodynamic safety of midazolam in full-term infants treated with hypothermia. *Neonatology* 2015;107:150-6.

Van Hove J, Coughlin C II, Scharer G. Glycine Encephalopathy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2002 Nov 14 [updated 2013 Jul 11].

van Karnebeek CD, Jaggumantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17:335.

van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC, et al. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr* 2004;93:1221-7.

van Rooij LG, Toet MC, Rademaker KM, Groenendaal F, de Vries LS. Cardiac arrhythmias in

neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *Eur J Pediatr* 2004;163:637–41.

van Rooij LG, de Vries LS, Handryastuti S, Hawani D, Groenendaal F, van Huffelen AC, et al. Neurodevelopmental outcome in term infants with status epilepticus detected with amplitude integrated electroencephalography. *Pediatrics* 2007;120:e354e363.

Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18:185-191.

Vendrame M, Poduri A, Loddenkemper T, et al. Treatment of malingant migrating partial epilepsy of infancy with rufinamide: report of five cases. *Epileptic Disord* 2011;13:18–21.

Venkataraman PS, Sanchez GJ, Parker MK, Altmiller D. Effect of intravenous calcium infusions on serum chemistries in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:134-8.

Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.178-214.

Wang HS, Kuo MF, Chou ML, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. *Arch Dis Child* 2005;90:512-5.

Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71:15–25.

Weeke LC, Schalkwijk S, Toet MC, van Rooij LG, de Vries LS, van den Broek MP. Lidocaine Associated Cardiac Events in Newborns with Seizures: Incidence, Symptoms and Contributing Factors. *Neonatology* 2015;108:130-6.

Weeke LC, Toet MC, van Rooij LG, et al. Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures: Retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia* 2016;57:233-42.

WHO/ILAE/IRCCS. Guidelines on neonatal seizures.

[http://www.who.int/mental\\_health/publications/guidelines\\_neonatal\\_seizures/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/guidelines_neonatal_seizures/en/)

Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol* 2011;26:724-8.

Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, et al. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 2001;50:445-4.

Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854e9.

Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev* 2011; 33:213-220.

Yau ML, Fung EL, Ng PC. Response of levetiracetam in neonatal seizures. *World J Clin Pediatr* 2015;4:45-9.

Zara F, Specchio N, Striano P, et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia* 2013;54:425–436.

Zhou, P, Pang, ZP, Yang, X, et al. Syntaxin-1N-peptide and H-abc-domain perform distinct essential functions in synaptic vesicle fusion. *EMBO J* 32, 159–171, 2013.

Zimbric MR, Sharpe CM, Albright KC, Nespeca MP: Three-channel electroencephalogram montage in neonatal seizure detection and quantification. *Pediatr Neurol* 2011;44:31-4.

Zupanc ML. Clinical evaluation and diagnosis of severe epilepsy syndromes of early childhood. *J Child Neurol* 2009;24(8 Suppl): 6S-14S.