

EEG nelle encefalopatie dismetaboliche: casi clinici

Dott.ssa Elena Tartara

U.O. Neurofisiopatologia, Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia,
Servizio di Elettroencefalografia

IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Si dichiara l'assoluta autonomia dei contenuti scientifici di questa relazione e l'indipendenza da interessi economici commerciali con possibili aziende sponsorizzatrici



Donna, 95 anni

- ▶ Malattia di Parkinson in buon compenso, quadro cognitivo discretamente conservato, non allucinazioni nè dispercezioni
- ▶ Dipendente nelle ADL, deambula con bastone
- ▶ Ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica pregressa
- ▶ Osteoporosi, pregressi crolli vertebrali, artrite
- ▶ Ipotiroidismo
- ▶ Recente TVP
- ▶ In terapia con: melevodopa/carbidopa, pramipexolo 0.52 mg, lisinopril, idroclorotiazide, furosemide, bisoprololo, doxazosina, nitroglicerina cerotto, prednisone, alendronato, levo-tiroxina, mirtazapina, acido folico, enoxaparina, idrossiclorochina.



14/11/2021

- Condotta in PS per esordio al mattino di ***stato confusionale, scarsa contattabilità, sguardo fisso e movimenti involontari descritti come "scosse" agli arti superiori***
- non febbre nei giorni precedenti; sospetta infezione delle vie urinarie: posta in terapia con cefepime
- EN: paziente ad occhi aperti, scarsamente contattabile, mutacica, non esegue alcun ordine, localizza lo stimolo doloroso. Tremore a riposo agli arti superiori con ipertono plastico, clonie alla spalla sinistra. Non apparenti risparmi motori ai 4 arti che mobilizza contro gravità dopo stimolo doloroso.
- TC encefalo: piccolo esito ischemico lacunare mesencefalico laterale destro e modesti segni di vasculopatia cerebrale cronica in sede sovratentoriale.
- RX torace: negativo
- Esami ematochimici: aumento degli indici di flogosi (PCR 7)



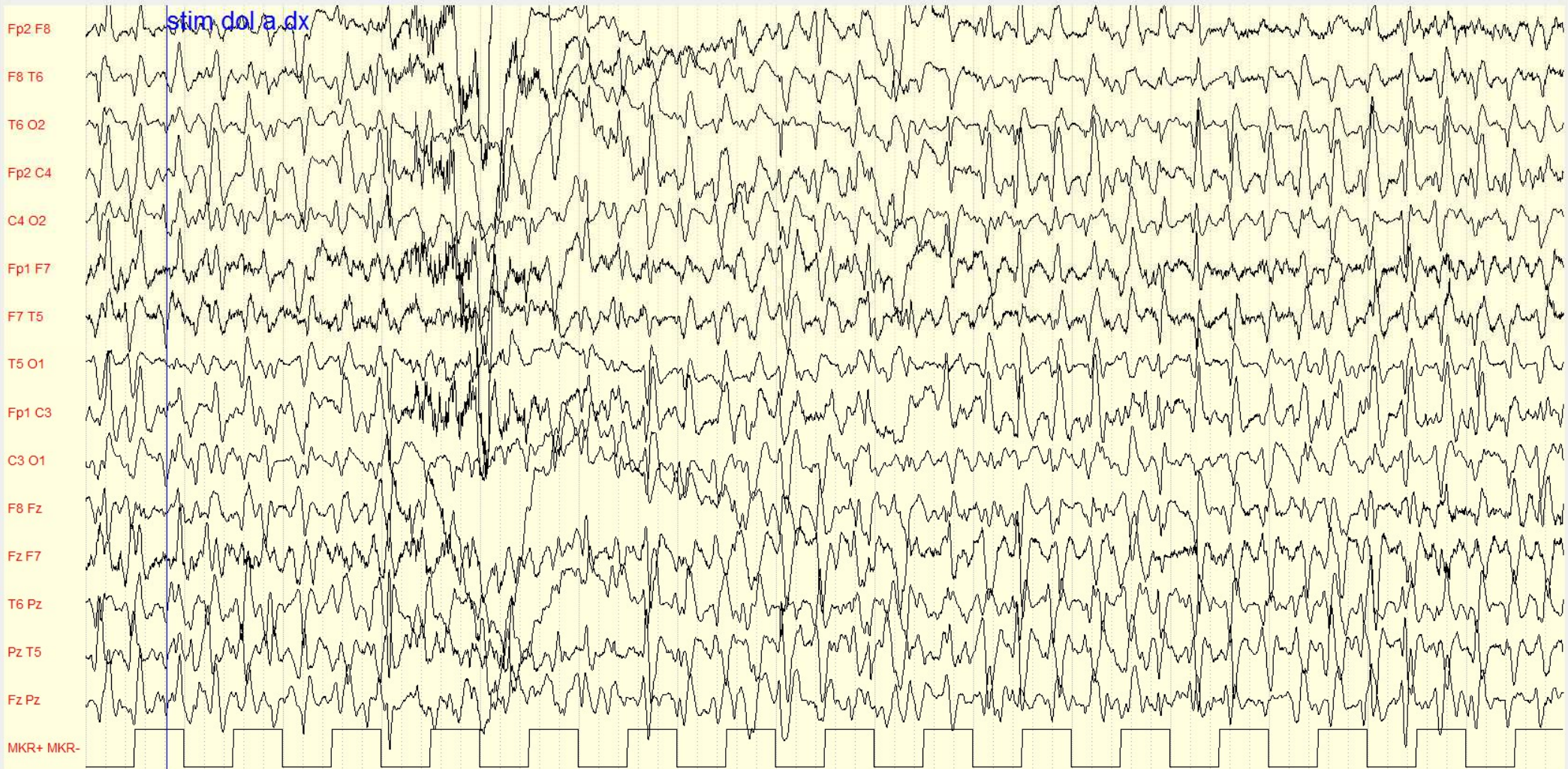
Arial 12 **B I U T** 00.530 Hz 0070 Hz 15 sec 70 μ V/cm 12 elettrodi

Seleziona



Arial 12 **B I U T** 00.530 Hz 0070 Hz 15 sec 70 μ V/cm 12 elettrodi

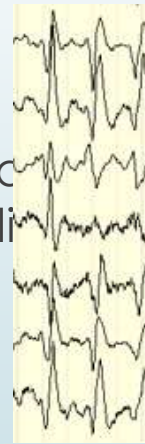
Seleziona



Interpretazione ?

Elementi di valutazione clinico-EEgrafica

- ▶ Anamnesi
- ▶ Morfologia, durata, distribuzione topografica, frequenza delle anomalie



1 sec

- ▶ IVU, tp con cefepime
- ▶ ...idrossiclorochina da tempo
- ▶ trifasica, componenti di punte/ sharp wave, elevata ampiezza, bilaterali sincrone e simmetriche, massimo sulle derivazioni Fronto-polari, no *phase-lag*, frequenza 2.5 Hz

Interpretazione ?

Elementi di valutazione clinico-EEgrafica

- ▶ Periodismo / ritmicità / evoluzione temporale

- ▶

- ▶ Ritmiche, non evoluzione s-t

- ▶ Incostante attività theta

- ▶ Areagente

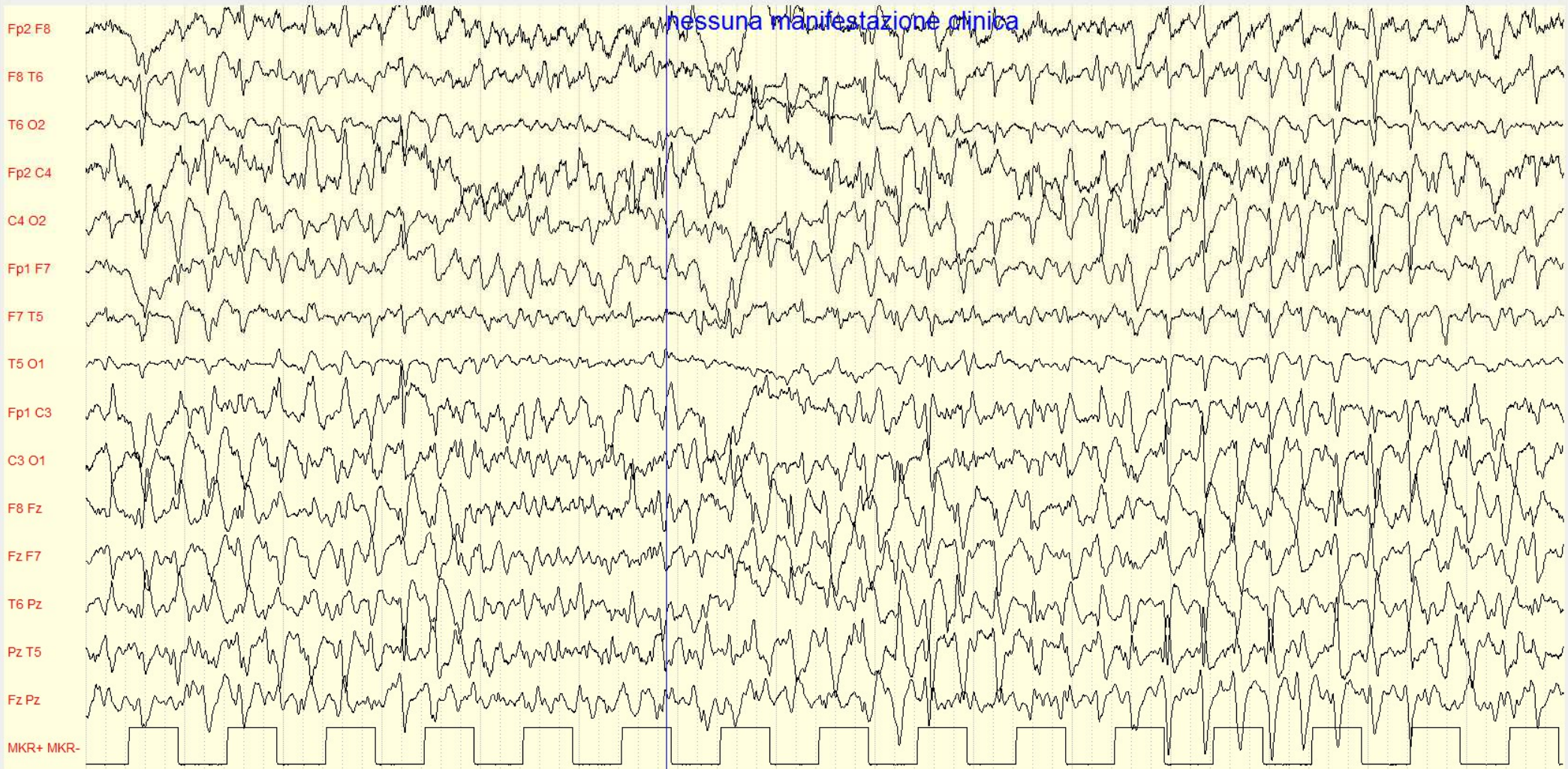
- ▶ Alterazione di coscienza + clonie multifocali

Terapia ?

- Sospeso cefepime
- Levetiracetam bolo 1500 mg ev
- ...sospesa anche idrossiclorochina

Arial 12 **B I U T** 00.530 Hz 0070 Hz 15 sec 70 μ V/cm 12 elettrodi

Seleziona



Arial 12 **B I U T** 00.530 Hz 0070 Hz 15 sec 70 µV/cm 12 elettrodi

Seleziona



15/11/2021 ricovero in neurologia da PS

- Esame neurologico:
 - vigile, esegue ordini semplici, risponde alle domande poste con parole singole, parzialmente orientata sui 3 assi.
 - Eloquio disartrico in edentulia, denomina oggetti comuni.
 - Riflesso visuo-palpebrale presente bilat. Limitazione sguardo coniugato verso l'alto.
 - Spianamento rima orale a sin. Ipertono plastico nucale severo, moderato agli arti superiori. Migazzini I lieve slivellamento bilaterale. Lievi movimenti involontari mano dx. solleva separatamente dal letto gli arti inferiori. ROT diffusamente ipoevocabili. RCP pianta muta bilat. Percepisce lo stimolo doloroso ai 4 arti.



Esami durante il ricovero

- ▶ RM encefalo basale 3T (FLAIR, DWI, angio-intracranica): sofferenza vascolare cronica, atrofia cerebrale con ampliamento ventricolare.
- ▶ Esami ematochimici: nella norma, inclusi creatinina 0.6 mg/dl, clearance 90 ml/min/1.73 mq

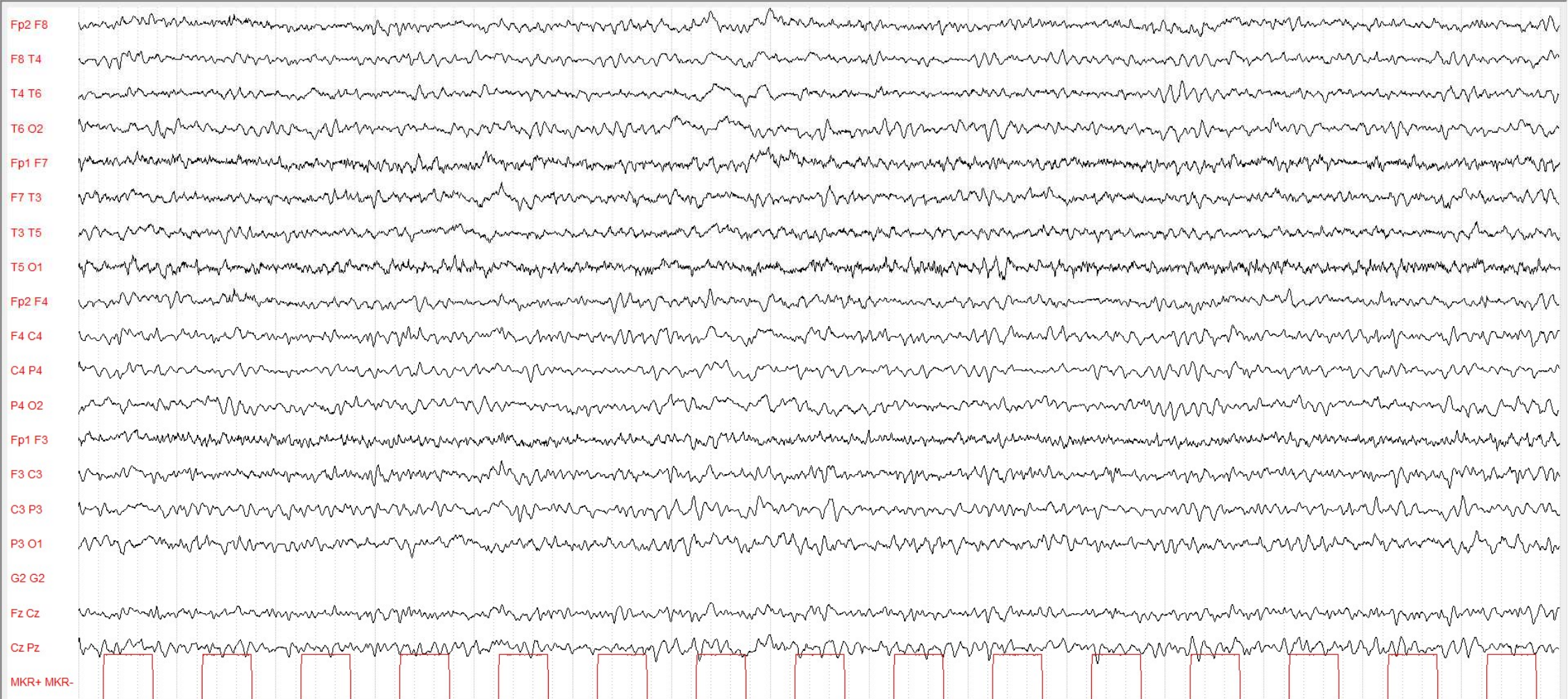


16/11/2021

- Iniziativa terapia antibiotica con azitromicina mirata secondo antibiogramma, con negativizzazione dell'urinocoltura
- Proseguita terapia con levetiracetam (750 mg x 2 /die)
- Miglioramento clinico : paziente vigile, collaborante, discreto orientamento spazio-temporale, necessita di assistenza per passaggi posturali e trasferimenti

File Modifica Acquisisci Analizza Referenza Strumenti Muovi Finestra Guida

0.400 Hz 70 Hz 15 sec 70 μ V/cm 1-J1-J2





Cefepime

- ▶ Cefalosporina di 4^a generazione, ampio spettro d'azione, utilizzata soprattutto per infezioni in ambito ospedaliero (polmoniti, infezioni sistemiche multiresistenti, neutropenia febbrile)
- ▶ Si lega in modo competitivo al recettore GABA A
- ▶ Può penetrare nel SNC (10% attraversa BEE), utilizzata per meningiti batteriche
- ▶ Profilo farmacocinetico lineare, 85% escrezione renale, pazienti con insufficienza renale aumento emivita da 2 a 13 ore
- ▶ Studi in vivo e in vitro hanno dimostrato che cefepime abbassa la soglia epilettogena e provoca aumento dell'eccitabilità neuronale antagonizzando l'azione inibitoria GABA

RESEARCH

Open Access



Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review

Lauren E. Payne^{1*}, David J. Gagnon², Richard R. Riker³, David B. Seder³, Elizabeth K. Glisic², Jane G. Morris⁴ and Gilles L. Fraser⁵

- Incidenza riportata 1-15%
- 44% in ICU, con mortalità del 13%
- A qualunque età e in assenza di patologie sottostanti, ma soprattutto in pazienti anziani, sesso femminile

Table 4 Cefepime-induced neurotoxicity – a clinical picture

Risk factors	Signs and symptoms	EEG characteristics	Treatments
- Renal dysfunction	- Altered mental status	- Abnormalities 100%	- Cefepime discontinuation
- Critical illness	- Reduced consciousness	- Tri-phasic waves 40%	- Cefepime-free interval w/dose reduction
- Altered BBB	- Confusion	- Multi-focal sharp waves 39%	- Hemodialysis
- Older age	- Myoclonus	- Non-convulsive SE 25%	- Benzodiazepine ^a
- Drug overdose	- Aphasia	- Generalized slowing 7%	
	- Agitation	- Myoclonic SE	
	- Seizures		

EEG electroencephalography, BBB blood-brain barrier, SE status epilepticus

^aFor EEG abnormalities/seizure activity associated with toxicity

Letter to the Editor *Journal of the Neurological Sciences* 396 (2019) 33–35

Opsoclonus-myoclonus-encephalopathy induced by cefepime



Neurotossicità da cefepime: encefalopatia metabolica o stato epilettico non convulsivo ?

La diagnosi differenziale EEG si basa su:

- Caratteristiche morfologiche

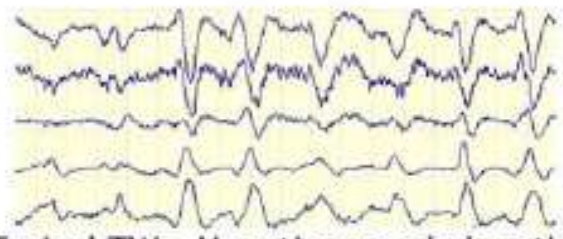
Arial



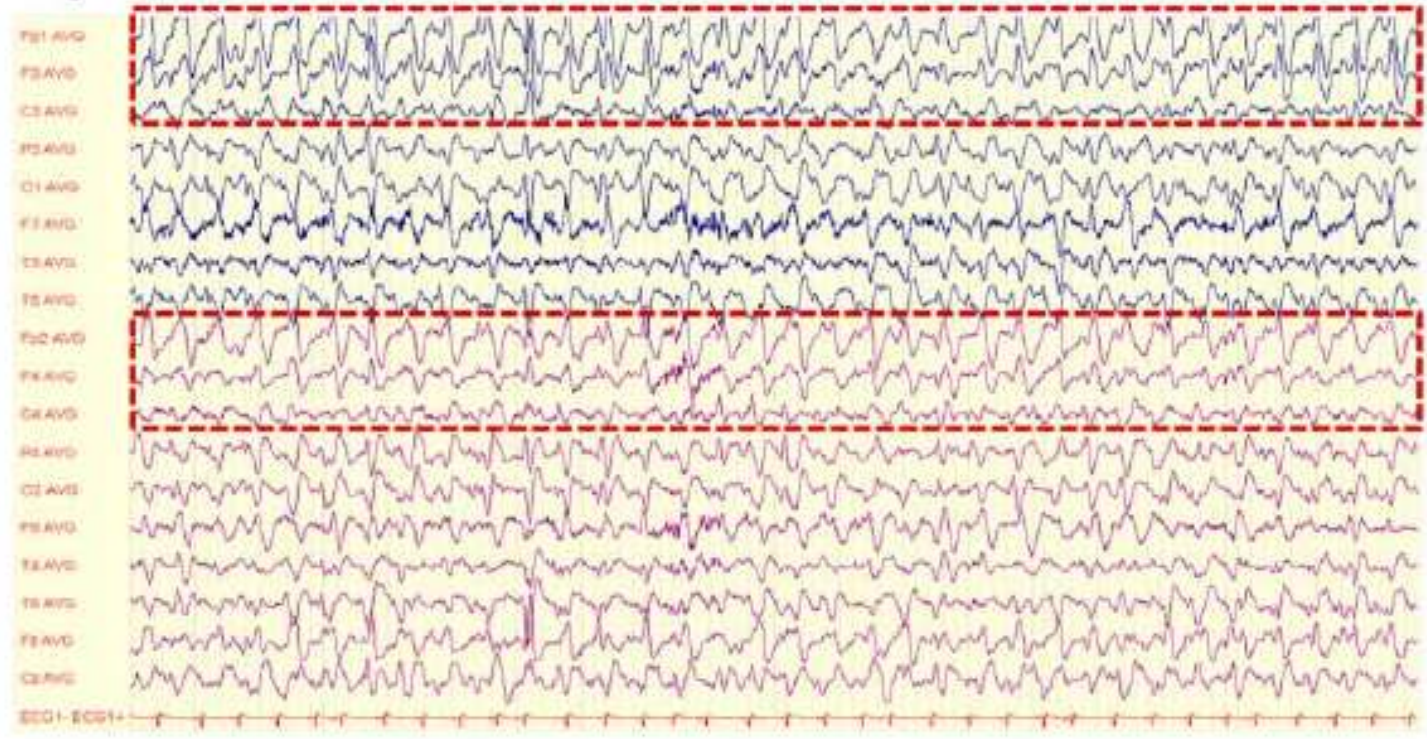
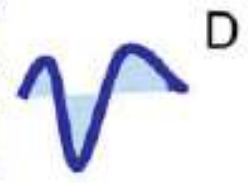
- Fp2 F8
- F8 T6
- T6 O2
- Fp2 C4
- C4 O2
- Fp1 F7
- F7 T5
- T5 O1
- Fp1 C3
- C3 O1
- F8 Fz
- Fz F7
- T6 Pz
- Pz T5
- Fz Pz



Spikes, sharp waves. Cefepime.



Typical TWs. Hepatic encephalopathy.



MKR+ MKR-

Timer: 00:00:15.0
Hour: 15:58:32
Date: 14/11/2021

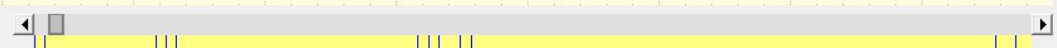


TABLE 3. Generic Causes of Atypical TWs and Triphasic Delta Waves

Etiology	Syndrome/Disease
Genetic	Angelman syndrome
Metabolic	Hyperthyroidism Myxedema Hepatic disease
Autoimmune	Hashimoto encephalopathy/Steroid-responsive encephalopathy with autoimmune thyroiditis
Toxic	Pentobarbital coma Neuroleptic malignant syndrome Bialaphos poisoning Gabapentin off-label use*
Epileptic	Nonconvulsive status epilepticus
Degenerative	Alzheimer disease
Infectious	Sepsis-associated encephalopathy West Nile virus infection
Vascular	Cerebral fat embolism

*Clinical re

BZP, benzo

We only included 21 articles that used these terms along the study.

*This case described a NCSE precipitated by off-label gabapentin use.³³

NCSE, nonconvulsive status epilepticus; TW, triphasic wave.

for Differentiating Typical and Atypical TWs

Atypical TW

Triphasic/biphasic (negative-positive-negative or negative-positive); L-shaped

Asymmetric or multifocal

Frontopolar maximum

~2.0–2.5 Hz

50–60

Periodic/continuous/multifocal

+

+ (Extra-spike component)

Normal/quasi normal/slow

Nonreactive

Unmodified/increase

Highly changing and time-dynamic EEG pattern

Abolition with/without clinical recovery*

ive.



Neurotossicità da cefepime: encefalopatia metabolica o stato epilettico non convulsivo ?

La diagnosi differenziale EEG si basa su:

- ▶ Caratteristiche morfologiche
- ▶ **"Comportamento"**
 - ▶ Presenza di Fluttuazioni spontanee di pattern
 - ▶ Reattività a stimolazioni esogene
 - ▶ Risposta alle BDZ

Do Triphasic Waves and Nonconvulsive Status Epilepticus Arise From Similar Mechanisms? A Computational Model

Sophie Ligtenstein,^{*†} Jiangling Song,[‡] Jin Jin,[§] Haoqi Sun,[§] Luis Paixao,[§] Sahar Zafar,[§] and M. Brandon Westover[§]

^{*}Department of Technical Medicine, University of Twente, Enschede, the Netherlands; [†]Department of Applied Mathematics, University of Twente, Enschede, the Netherlands; [‡]Northwest University, Xi'an, China; and [§]Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, U.S.A.

Journal of Clinical Neurophysiology Volume 38, Number 5, September 2021

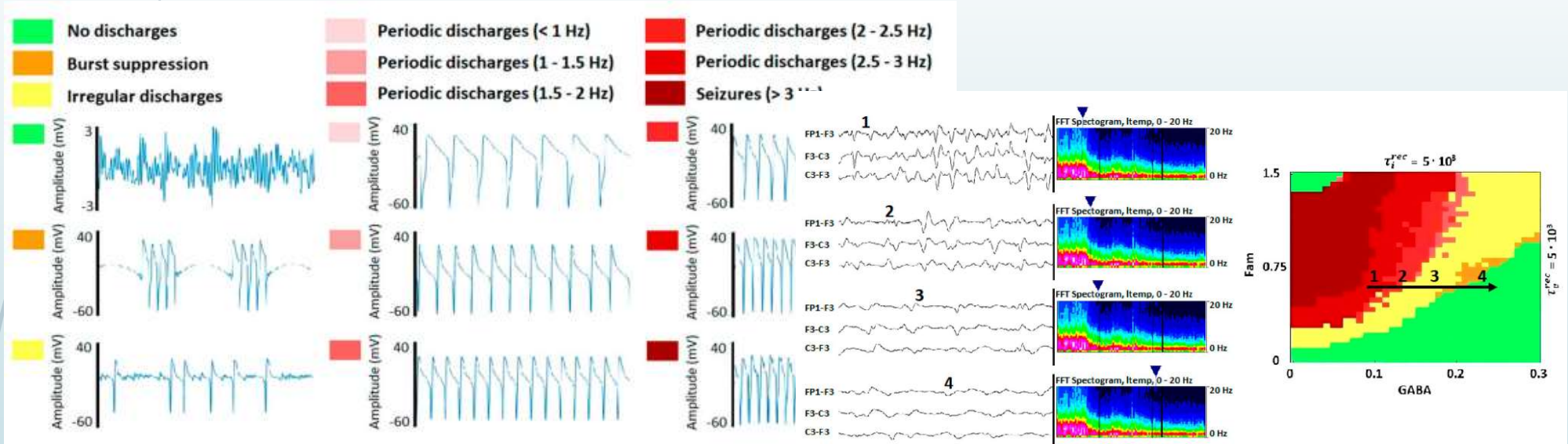
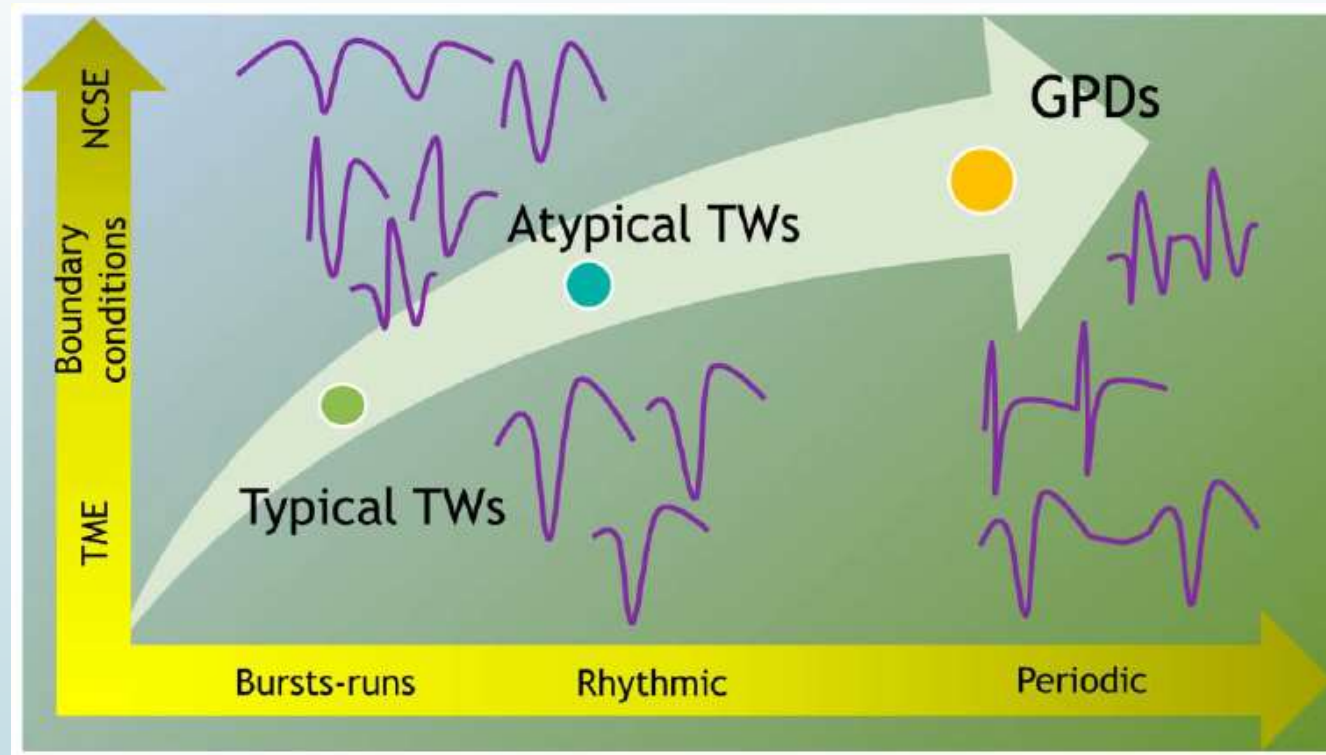


FIG. 9. Left: Raw EEG and accompanying spectrogram of a patient TME and GPDs, described in the electronic medical record as GPDs constituting NCSE before¹ and at various points in time after²⁻⁴ administration of 2 mg of lorazepam. Triangles above the spectrograms indicate the time from at which the raw EEG is shown. We see that, after the bolus lorazepam, as CNS levels of the drug rise, the frequency of GPDs decreases, and finally they resolve. Right: The model exhibits the same qualitative behavior. The diagram shows the explanation of the observed changes in the EEG as predicted by the model, as GABAergic drug levels increase. GABA, gamma-aminobutyric acid; GPD, generalized periodic discharge; NCSE, nonconvulsive status epilepticus; TME, toxic metabolic encephalopathy.

Atypical or Typical Triphasic Waves—Is There a Difference? A Review

José L. Fernández-Torre*† and Peter W. Kaplan‡

*Clinical Neurophysiology Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Cantabria, Spain; †Biomedical Research Institute (IDIVAL), Santander, Cantabria, Spain; and ‡Department of Neurology, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland, U.S.A.





Terapia

- Terapia: stop cefepime / dialisi / trattamento con ASM
- Reversibili in media in 2 giorni