

## EEG NELLE ENCEFALOPATIE

# ENCEFALOPATIE DISMETABOLICHE

Dichiaro che questa relazione sarà condotta

- in assoluta autonomia nei contenuti scientifici
- in piena indipendenza

da interessi economici e/o commerciali di qualunque natura.

**Carlo Andrea Galimberti**

*Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, Servizio di Elettroencefalografia Clinica*

*IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale "C. Mondino", Pavia*

# ENCEFALOPATIE METABOLICHE ACQUISITE

condizioni di sofferenza cerebrale diffusa / multifocale

secondarie a

- disfunzione di altri organi
- alterazioni dell'equilibrio
  - ✓ elettrolitico
  - ✓ acido-base
  - ✓ glicemico
  - ✓ ormonale
  - ✓ nutrizionale

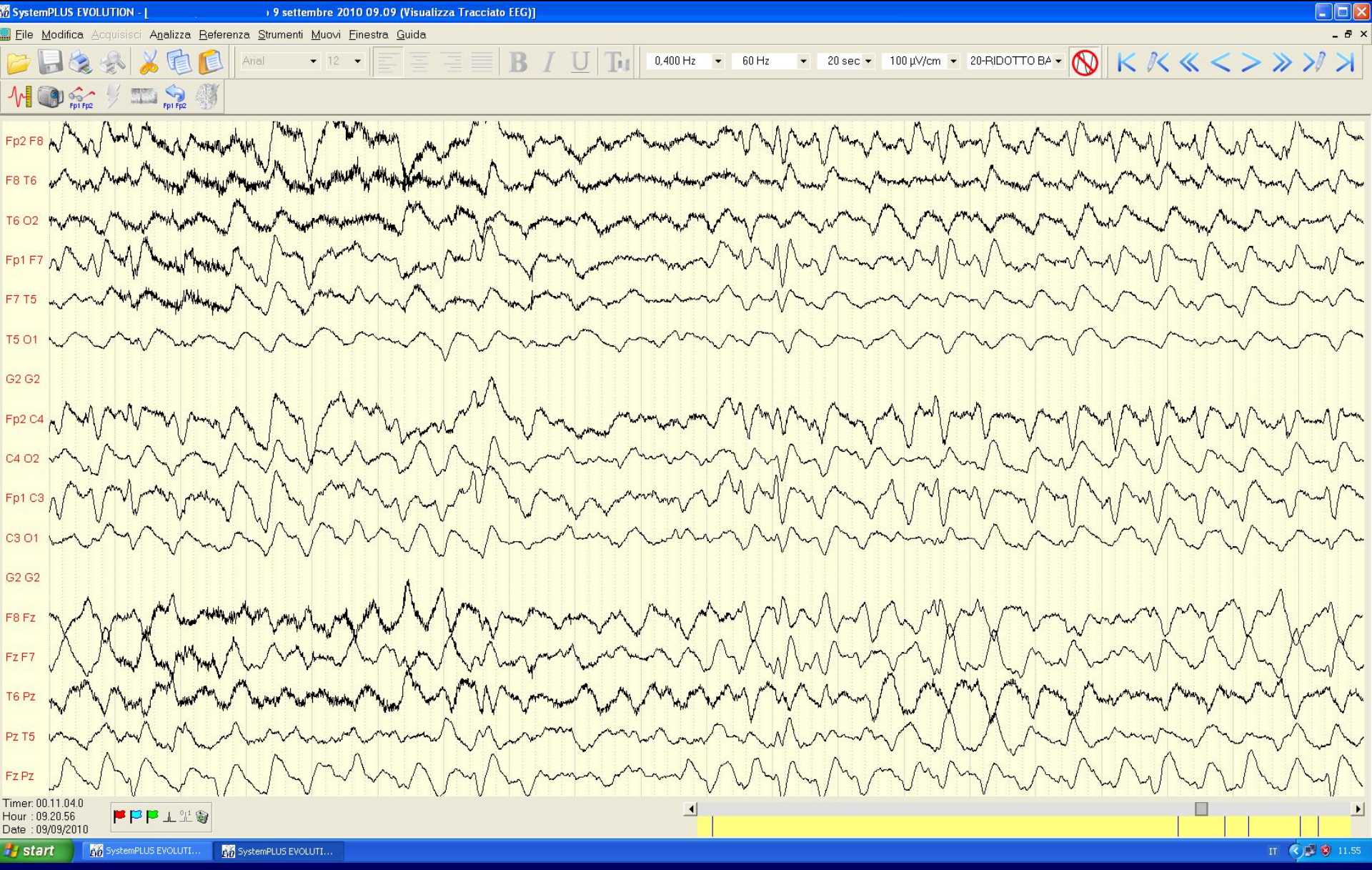
**Encefalo come organo bersaglio**

- elevate necessità metaboliche
- ridotte capacità di compenso delle alterazioni dell'omeostasi

# ENCEFALOPATIE METABOLICHE ACQUISITE

## caratteristiche comuni

- **genesi verosimilmente multifattoriale**
  - ✓ **fattore principale identificabile in anamnesi ?**
  - ✓ **combinazione di fattori clinicamente frequente**
- **patologie, almeno inizialmente, solo funzionali**
  - ✓ **ridotto contributo delle tecniche di neuroimmagine**
  - ✓ **EEG ?**
- **influyente la velocità di progressione delle alterazioni metaboliche eziologiche**
  - ✓ **maggiore rapidità**  
**= maggiore entità del quadro clinico**



**M 67 anni, cirrosi epatica su base autoimmune, ricoverato in Mal. Infettive**  
**prevista dimissione per oggi, trovato stamane dal personale del reparto in stato di "incoscienza"**  
**⇒ Vis. Neurologica: risparmio all'emisoma dx? osservate clonie arto sup. dx**

# ENCEFALOPATIE METABOLICHE ACQUISITE : EEG ?

**essenziale** e **appropriato** nella diagnosi di alterazioni cognitive, confusione, alterazioni acute / subacute della coscienza, quando i dati clinici e le indagini di base non ne individuano l'eziologia

*(raccomandazioni nazionali e internazionali)*

- **elevata sensibilità**
  - ✓ anomalie EEG spesso precedono l'esordio di segni/sintomi conclamati
- **anche se ridotta specificità**
- **può evidenziare anomalie diffuse o multifocali**
  - ✓ una evidente focalizzazione può indirizzare verso patologie strutturali
- **spesso il *grading* delle anomalie EEG si correla con la gravità della patologia**
  - ✓ **utilità nel *follow-up***
  - ✓ **significato prognostico ?**

# EEG IN ENCEFALOPATIA EPATICA

IN SEQUENZA EVOLUTIVA :

- **progressivo rallentamento e incremento in ampiezza dell'attività dell'attività**

con studio EEG quantitativo (analisi spettrale)

- ✓ **iniziale incremento di attività beta (attività GABA-ergica?)**
- ✓ **elementi di possibile significato prognostico ?**
- **prevalenza di attività theta (frammista a alpha e delta)**
- **prevalenza di attività delta**
  - ✓ **onde trifasiche, altri pattern periodici ?**
- **burst-suppression**
- **silenzio elettrico cerebrale**

## E. EPATICA : STADI

Neurological and neuropsychiatric abnormalities related to severity of cirrhosis-induced hepatic encephalopathy				
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Consciousness	Alert; mild inattention	Blunting	Stuporous but rousable	Coma
Behavior	Reversal of sleep pattern; irritable; depressed	Apathy; lethargy; disinhibition; anxious	Paranoia	--
Affect	Labile	Labile	Blunted	--
Cognition	Impaired visuomotor skills	Delirium	Too impaired to test	--
Neurological exam	Postural-action tremor, asterixis, multifocal myoclonus; ↑deep tendon reflexes	Frontal release signs (grasp; sucking); gegenhalten; dysarthria; ataxic gait;	Dilated pupils; nystagmus	Spasticity; clonus extensor plantar responses; decorticate; decerebrate, abnormal eye movements

### EEG: utile in valutazione di E. E.

*(International Society for HE and Nitrogen Metabolism ISHEN, Practice Guidelines 2009)*

- segni di EE in pazienti normalmente "coscienti"
- differenziare da disturbi della coscienza potenzialmente dovuti ad altre cause (SENC, effetto di farmaci)
- reperti potenzialmente associati a miglioramento / peggioramento

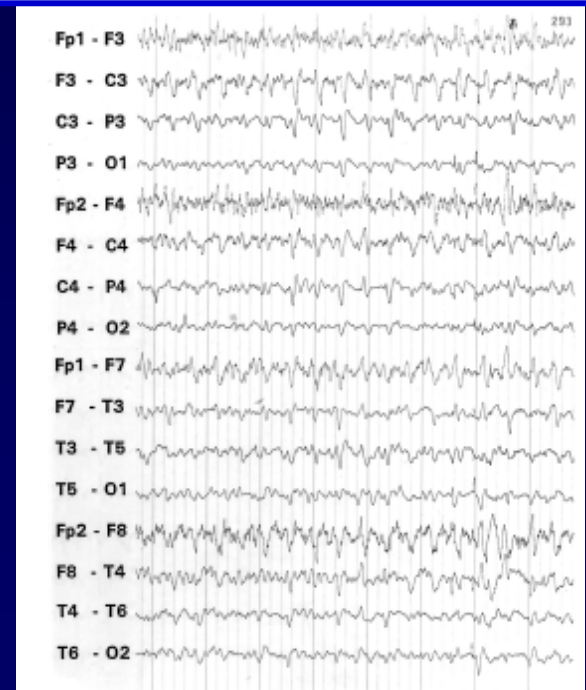
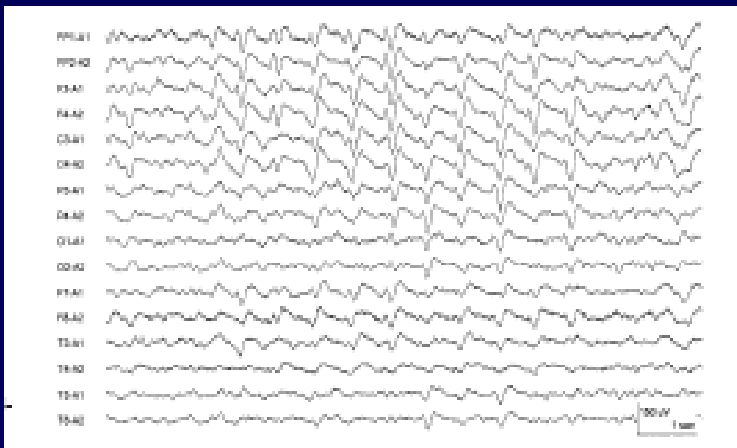
# PATTERN EEG PERIODICI

## ONDE TRIFASICHE (TW)

non sempre facile differenziare da " *triphasic-like waves* " (compatibili con SENC)

- ... risposta BDZ ?
- ... risposta a Flumazenil ?

- "tipiche" o "atipiche" ?





# Which EEG Patterns Warrant Treatment in the Critically Ill? Reviewing the Evidence for Treatment of Periodic Epileptiform Discharges and Related Patterns

Derek J. Chong and Lawrence J. Hirsch

(J Clin Neurophysiol 2005;22: 79-91)

TABLE 1. EEG and Clinical Characteristics of the Periodic Discharges

	PLEDs	BIPLEDs	GPEDs	
			PSIDDs	PLIDDs
Inter-discharge interval	Typical: 0.5 to 4 s, up to 8 s	Typical: 0.5 to 4 s, up to 8 s	0.5-4 s	4-30 s
Topography	Lateralized (contralateral spread common)	Independently lateralized	Diffuse	Diffuse
Rate of focal or tonic-clonic	High, approximately 80%	Typically lower than in PLEDs but still high	Variable/unclear but not rare	Rare
	Rare	Rare	Common with CJD	

## PLEDs

- LES. STRUTTURALI ACUTE
  - ✓ infarto cerebrale
  - ✓ em. intraparenchimale
  - ✓ tumore
- INFEZIONI SNC
  - ✓ encefalite H.simplex
- DOPO STATO EPILETTICO

OCCASIONALMENTE  
non lesioni evidenti !

## BIPLEDs

- ANOSSIA
- LES. ACUTE BILATERALI
- LES. ACUTE UNILATERALI
- INFEZIONI SNC
  - ✓ encefalite H.simplex

OCCASIONALMENTE  
non lesioni evidenti !

## PSIDDs

- ENCEFALOP. METABOLICHE
- ANOSSIA
- ST. EPIL. NON CONVULSIVO
- DOPO ST. EPILETTICO
- INTOSSICAZIONI
  - ✓ Litio
  - ✓ Baclofen
- INFEZIONI SNC
  - ✓ Creutzfeldt - Jacob

## PLIDDs

- TOSSICI ESOGENI
  - ✓ fenciclidina (PCP)
  - ✓ ketamina
  - ✓ barbiturici
  - ✓ anestetici
- ANOSSIA
- INFEZIONI SNC
  - ✓ P.E.S.S.

PSIDDs periodic short interval diffuse discharges; SE status epilepticus; SS status subclonic; PLEDs periodic lateralized epileptiform discharges; BIPLEDs bilateral periodic lateralized epileptiform discharges; GPEDs generalized periodic epileptiform discharges; PLIDDs periodic long interval diffuse discharges.

\*Outcome appears more highly correlated with etiology than with appearance of the periodic discharges. Adapted from (Brenner and Schaul 1990 and Fisch 1999)

American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology:  
2012 version

Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, Mani R, Arif H, Jette N, Minazad Y, Kerrigan JF, Vespa P, Hantus S, Claassen J, Young GB, So E, Kaplan PW, Nuwer MR, Fountain NB and Drislane FW.

[www.acns.org](http://www.acns.org)

<u>OLD term</u>		<u>NEW term</u>
Triphasic waves, most of record	=	continuous 2/s GPDs (with triphasic morphology)
PLEDs	=	LPDs
BIPL EDs	=	BIPDs
GPEDs/PEDs	=	GPDs
FIRDA	=	Occasional frontally predominant brief 2/s GRDA (if 1-10% of record)
PLEDS+	=	LPDs+
SIRPIDs* w/ focal evolving RDA	=	SI-Evolving LRDA
Lateralized seizure, delta frequency	=	Evolving LRDA
Semirhythmic delta	=	Quasi-RDA

\*SIRPIDs = stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges.

# American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version

(J Clin Neurophysiol 2021;38: 1–29)

Lawrence J. Hirsch,\* Michael W.K. Fong,† Markus Leitinger,‡ Suzette M. LaRoche,§ Sandor Beniczky,|| Nicholas S. Abend,¶ Jong Woo Lee,# Courtney J. Wusthoff,\*\* Cecil D. Hahn,†† M. Brandon Westover,‡‡ Elizabeth E. Gerard,§§ Susan T. Herman,|||| Hiba Arif Haider,§ Gamaleldin Osman,¶¶ Andres Rodriguez-Ruiz,§ Carolina B. Maciel,## Emily J. Gilmore,\* Andres Fernandez,\*\*\* Eric S. Rosenthal,††† Jan Claassen,‡‡‡ Aatif M. Husain,§§§ Ji Yeoun Yoo,||||| Elson L. So,¶¶¶ Peter W. Kaplan,### Marc R. Nuwer,\*\*\*\* Michel van Putten,†††† Raoul Sutter,‡‡‡‡ Frank W. Drislane,§§§§ Eugen Trinka,‡ and Nicolas Gaspard,|||||

## ACNS Standardized Critical Care EEG Terminology 2021: Reference Chart

A. EEG Background									
Symmetry	Background EEG frequency	PDR	Continuity	Reactivity	State Changes	Cyclic Alternating Pattern of Encephalopathy	Voltage	AP Gradient	Breach effect
Symmetric	Delta	Present Specify frequency	Continuous: <1% periods of suppression (<10 µV) or attenuation (≥10µV but <50% of background voltage)	Present	Present				
Mild asymmetry <50% Amp. 0.5-1/s Freq.	Theta	Absent	Nearly continuous: 1-9% periods of suppression attenuation	SIRPIDs only	Absent				
Marked asymmetry ≥50% Amp. >1/s Freq.	≥Alpha			Absent	Unclear				
Highly Epileptiform Bursts (Present or Absent)	If Burst-suppression or Burst-attenuation then specify if:		Discontinuous: 10-49% periods of suppression or attenuation						
Identical Bursts (Present or Absent)			Burst-suppression or Burst-attenuation: 50-99% periods of suppression or attenuation						
			Suppression: >99% periods of suppression or attenuation						

Epileptiform Findings (including Rhythmic and Periodic Patterns)		
B. Sporadic Epileptiform Discharges	C. Rhythmic and Periodic Patterns (RPPs)	
Prevalence	Main term 1	Main term 2
Abundant ≥1/10s	<b>G</b> <i>Generalized</i> - Optional: Specify frontally, midline or occipitally predominant; or generalized, not otherwise specified.	<b>PD</b> <i>Periodic Discharges</i>
Frequent ≥1/min but <1/10s	<b>L</b> <i>Lateralized</i> - Optional: Specify unilateral or bilateral asymmetric - Optional: Specify lobe(s) most involved or hemispheric	<b>RDA</b> <i>Rhythmic Delta Activity</i>
Occasional ≥1/h but <1/min	<b>BI</b> <i>Bilateral Independent</i> - Optional: Specify symmetric or asymmetric - Optional: Specify lobe(s) most involved or hemispheric	<b>SW</b> <i>Spike and Wave</i> OR <i>Polyspike and Wave</i> OR <i>Sharp and Wave</i>
Rare <1/h	<b>UI</b> <i>Unilateral Independent</i> - Optional: Specify unilateral or bilateral asymmetric for each pattern - Optional: Specify lobe(s) most involved	
	<b>Mf</b> <i>Multifocal</i> - Optional: Specify symmetric or asymmetric - Optional: Specify lobe(s) most involved or hemispheric	

Major modifiers									Minor modifiers			
Prevalence	Duration	Frequency	Phases <sup>1</sup>	Sharpness <sup>2</sup>	Absolute Amplitude	Relative Amplitude <sup>3</sup>	Stimulus Induced or Stimulus Terminated	Evolution <sup>4</sup>	Onset	Triphasic <sup>5</sup>	Lag	Polarity <sup>2</sup>
Continuous ≥90%	Very long ≥1 h	4/s	>3	Spiky <70 ms	High ≥150 μV	>2	SI <i>Stimulus Induced</i>	Evolving	Sudden ≤3 s	Yes	A-P <i>Anterior-Posterior</i>	Negative
		3.5/s	3									
Abundant 50-89%	Long 10-59 min	3/s	2	Sharp 70-200 ms	Medium 50-149 μV	≤2	ST <i>Stimulus Terminated</i>	Fluctuating	Gradual >3 s	No	P-A <i>Posterior-Anterior</i>	Positive
		2.5/s										
Frequent 10-49%	Intermediate duration 1-9.9 min	2/s	1	Sharply contoured >200 ms	Low 20-49 μV			Static				Dipole
		1.5/s										
Occasional 1-9%	Brief 10-59 s	1/s		Blunt >200 ms	Very low <20 μV							Unclear
		0.5/s										
Rare <1%	Very brief <10 s	<0.5/s										

Plus (+) Modifiers
No +
+F <i>Superimposed fast activity – applies to PD or RDA only</i> EDB ( <i>Extreme Delta Brush</i> ): A specific subtype of +F
+R <i>Superimposed rhythmic activity – applies to PD only</i>
+S <i>Superimposed sharp waves or spikes, or sharply contoured – applies to RDA only</i>
+FR <i>If both subtypes apply – applies to PD only</i>
+FS <i>If both subtypes apply – applies to RDA only</i>

NOTE 1: Phases: Applies to PD and SW only, including the slow wave of the SW complex  
NOTE 2: Sharpness and Polarity: Applies to the predominant phase of PD and the spike or sharp component of SW only  
NOTE 3: Relative amplitude: Applies to PD only  
NOTE 4: Evolution: Refers to frequency, location or morphology  
NOTE 5:

### D. Electrographic and Electroclinical Seizures

Electrographic Seizure (ESz)
Either: A) Epileptiform discharges averaging >2.5 Hz for ≥10 s (>25 discharges in 10 s), OR B) Any pattern with definite evolution and lasting ≥10 s

Electroclinical Seizure (ECSz)
Any EEG pattern with either: A) Definite clinical correlate time-locked to the pattern (of any duration), OR B) EEG <u>and</u> clinical improvement with a parenteral anti-seizure medication

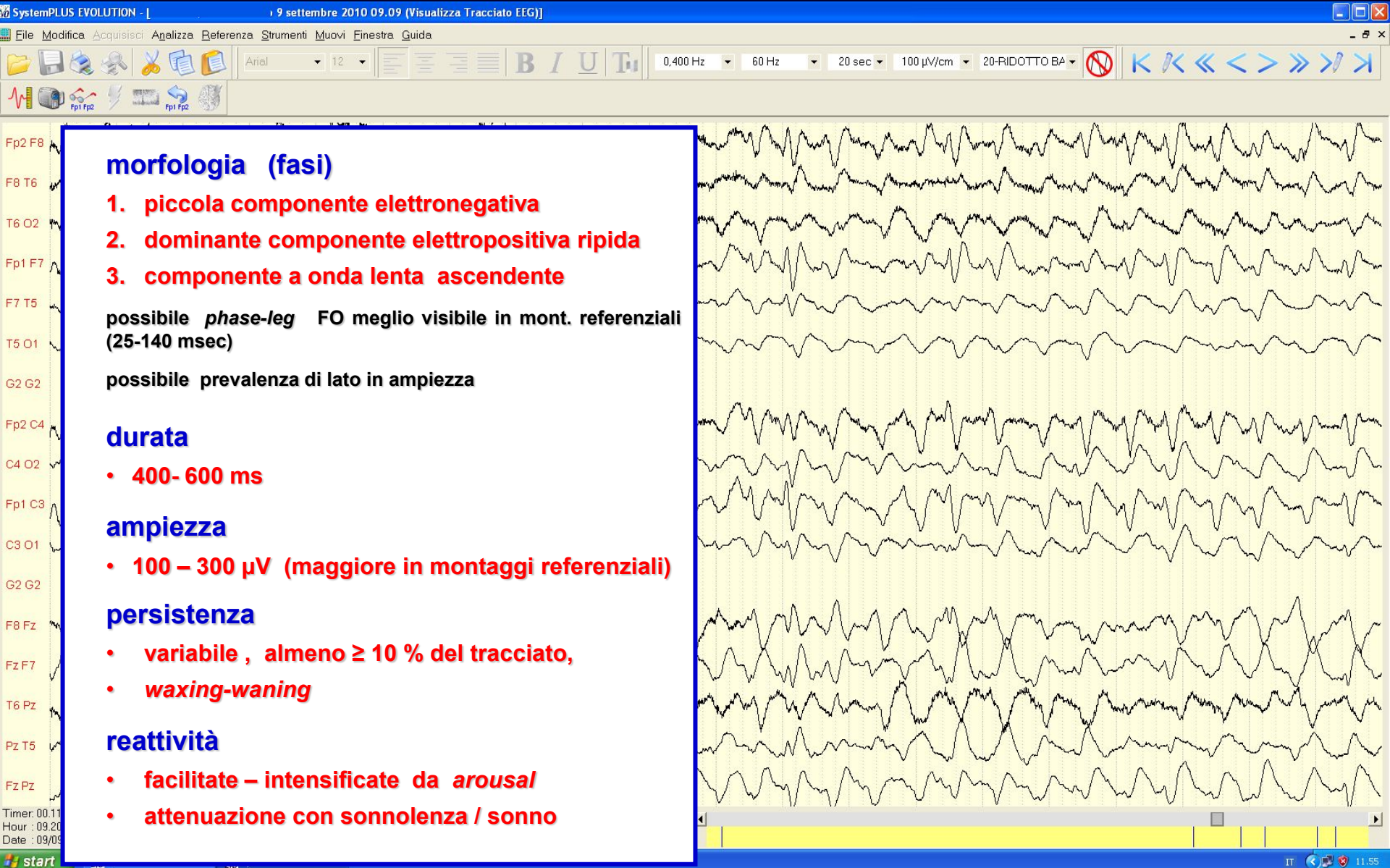
Electrographic Status Epilepticus (ESE)
An electrographic seizure for either: A) ≥10 continuous minutes, OR B) A total duration of ≥20% of any 60-minute period of recording.

Electroclinical Status Epilepticus (ECSE)
An electroclinical seizure for either A) ≥10 continuous minutes, OR B) A total duration of ≥20% of any 60-minute period of recording, OR C) ≥5 continuous minutes if the seizure is convulsive (i.e., with bilateral tonic-clonic motor activity). <i>Possible ECSE: An RPP that qualifies for the IIC (below) that is present for ≥10 continuous minutes or for a total duration of ≥20% of any 60-minute period of recording, which shows EEG improvement with a parenteral anti-seizure medication BUT without clinical improvement.</i>

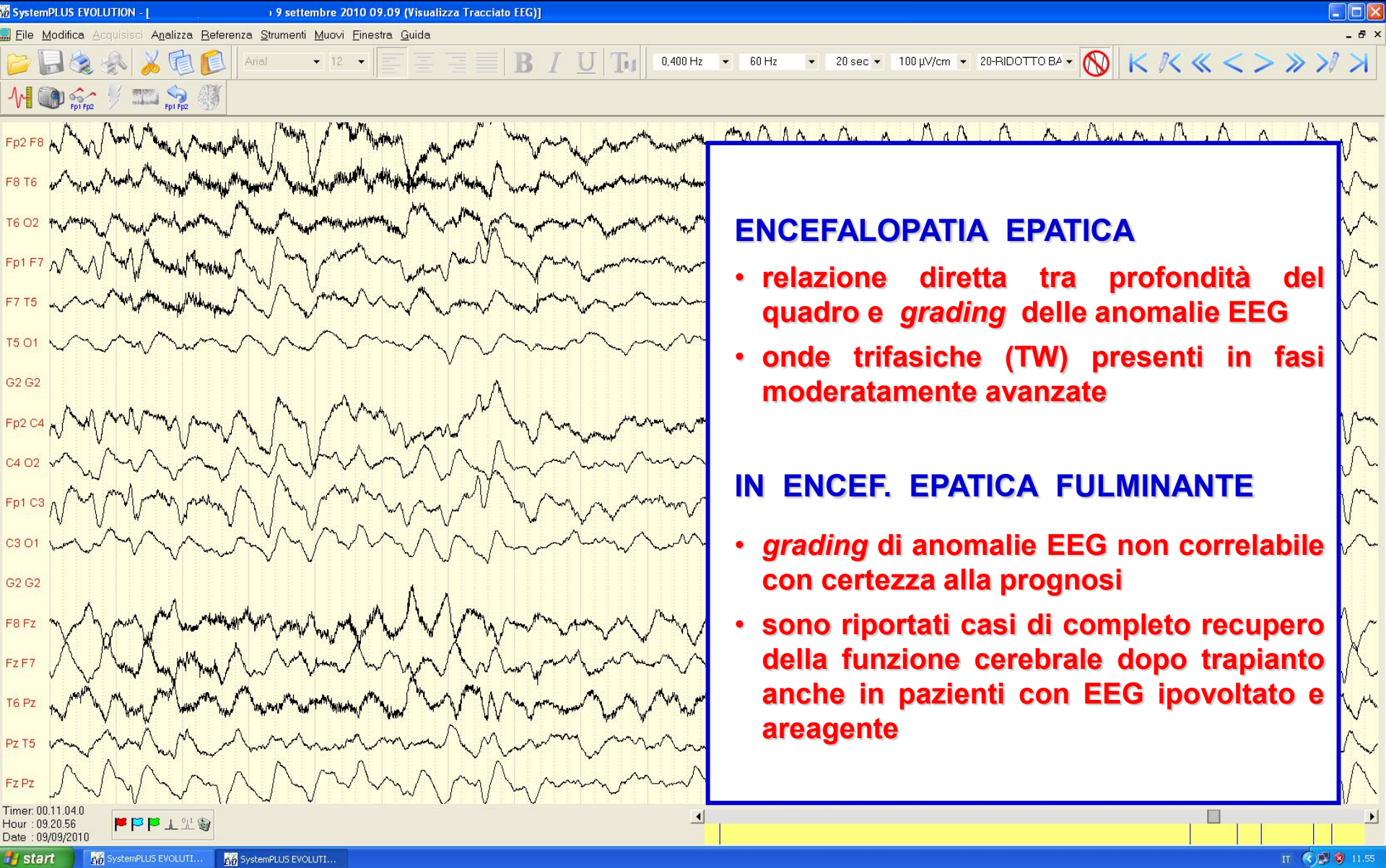
E. Brief Potentially Ictal Rhythmic Discharges (BIRDs)
Focal (including L, BI, UI or Mf) or generalized rhythmic activity >4 Hz (at least 6 waves at a regular rate) lasting ≥0.5 to <10 s, not consistent with a known normal pattern or benign variant, not part of burst-suppression or burst-attenuation, without definite clinical correlate, and that has at least one of A, B or C below: Definite BIRDs feature either: A. Evolution (“evolving BIRDs”) OR B. Similar morphology and location as interictal epileptiform discharges or seizures in the same patient Possible BIRDs are C. Sharply contoured but without (a) or (b) above

F. Ictal-Interictal Continuum (IIC)
1. Any PD or SW pattern that averages >1.0 Hz but ≤2.5 Hz over 10 s (>10 but ≤25 discharges in 10 s); OR 2. Any PD or SW pattern that averages ≥0.5 Hz and ≤1 Hz over 10 s (≥5 and ≤10 discharges in 10 s), and has a plus modifier or fluctuation; OR 3. Any lateralized RDA averaging >1 Hz for at least 10 s (at least 10 waves in 10 s) with a plus modifier or fluctuation; AND 4. Does not qualify as an ESz or ESE.

( Hirsch, ACNS, 2021 )



**M 67 anni, cirrosi epatica su base autoimmune, ricoverato in Mal. Infettive**  
**prevista dimissione per oggi, trovato stamane dal personale del reparto in stato di "incoscienza"**  
**⇒ Vis. Neurologica: risparmio all'emisoma dx ? osservate clonie arto sup. dx**



## ENCEFALOPATIA EPATICA

- **relazione diretta tra profondità del quadro e *grading* delle anomalie EEG**
- **onde trifasiche (TW) presenti in fasi moderatamente avanzate**

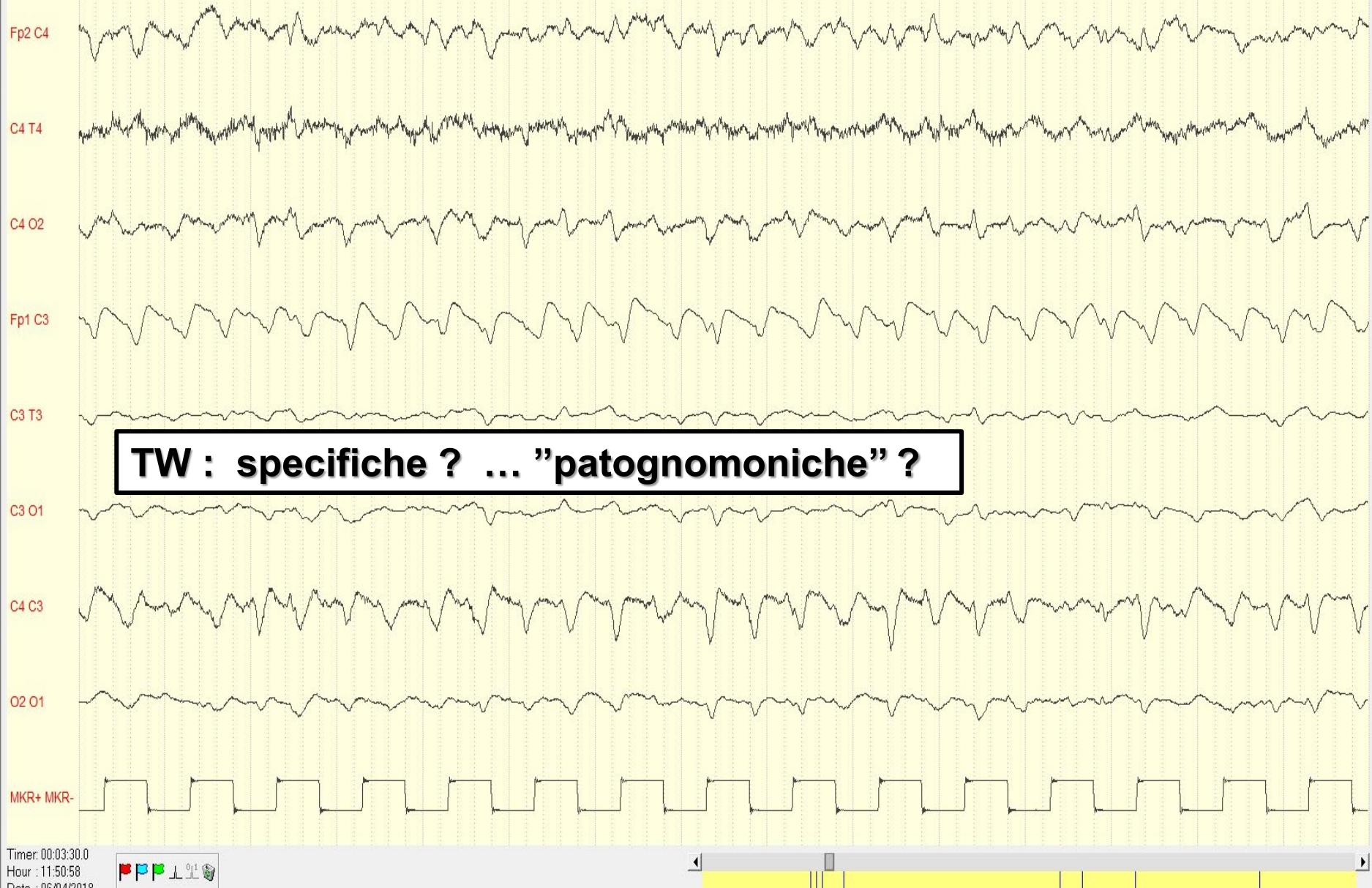
## IN ENCEF. EPATICA FULMINANTE

- ***grading* di anomalie EEG non correlabile con certezza alla prognosi**
- **sono riportati casi di completo recupero della funzione cerebrale dopo trapianto anche in pazienti con EEG ipovoltato e areagente**

**M 67 anni, cirrosi epatica su base autoimmune, ricoverato in Mal. Infettive**

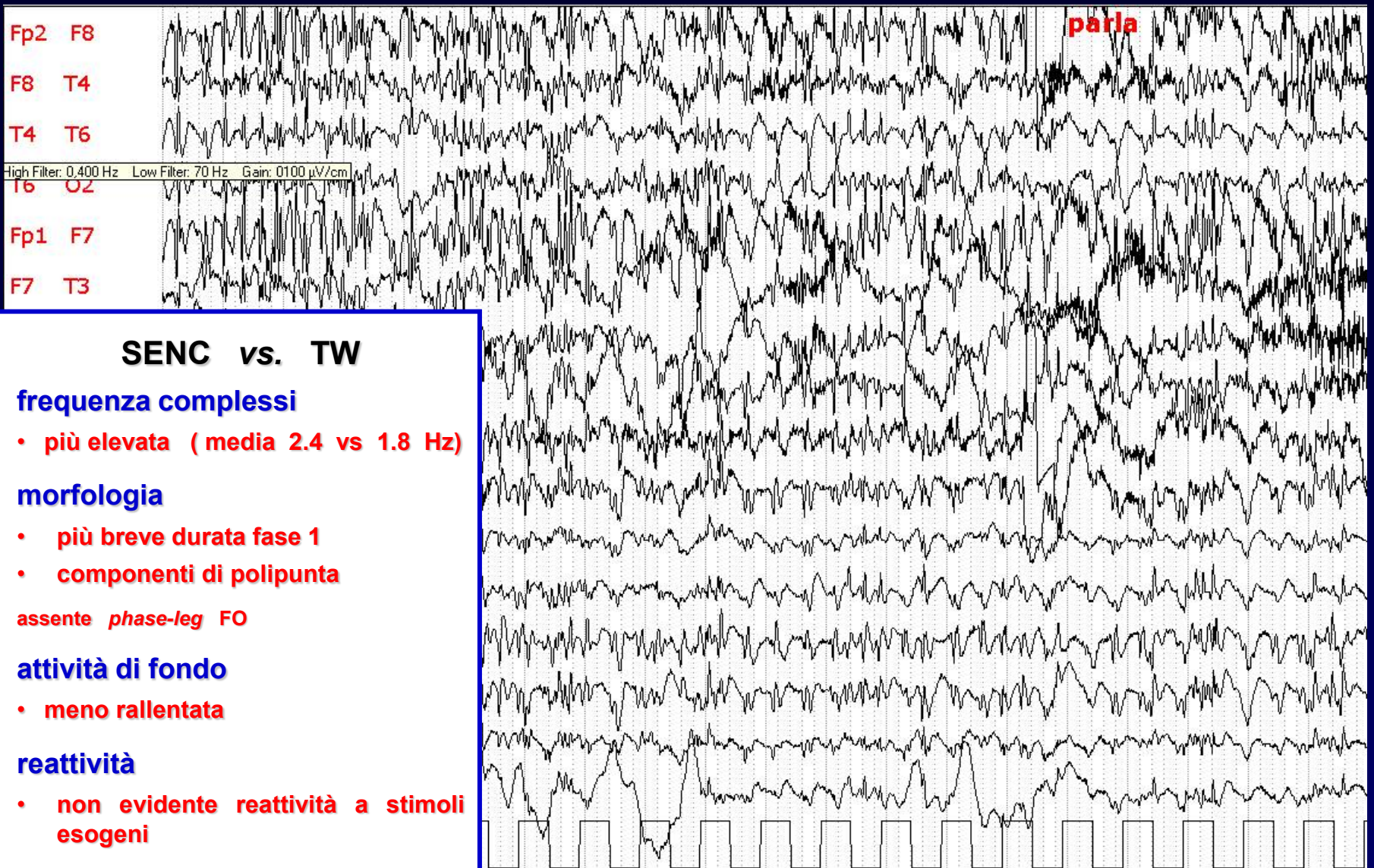
**prevista dimissione per oggi, trovato stamane dal personale del reparto in stato di "incoscienza"**

**⇒ Vis. Neurologica: risparmio all'emisoma dx? Osservate clonie arto sup. dx**



**F 44 anni**

- **2 settimane fa emorragia cerebrale, clippaggio di aneurisma CI e CoP sinistra**
- **24 ore fa peggioramento neurologico con rialzo PIC ; evacuazione ematoma silvano sin**



## SENC vs. TW

### frequenza complessi

- più elevata (media 2.4 vs 1.8 Hz)

### morfologia

- più breve durata fase 1
- componenti di polipunta

assente *phase-leg FO*

### attività di fondo

- meno rallentata

### reattività

- non evidente reattività a stimoli esogeni

(Boulangier 2006)

SENC - Me Ma, anni 74



# ENCEFALOPATIE METABOLICHE ACQUISITE

## caratteristiche comuni

- **rilevanza patogenetica di fattori individuali**

- ✓ geneticamente determinati ?
- ✓ acquisiti ?

**non disponibili indici universali di alterazioni metaboliche o livelli tossicologici di "soglia" per sviluppo di encefalopatia**

- **meccanismi fisiopatologici potenzialmente condivisi**

- ✓ alterazioni di permeabilità vascolare e BBE
- ✓ accumulo di "neurotossine"
- ✓ squilibri del bilancio neurotrasmettitoriale
- ✓ edema citotossico (astrociti) e vasogenico
- ✓ sviluppo di processi infiammatori
- ✓ induzione di apoptosi / morte neuronale

# ENCEFALOPATIE METABOLICHE ACQUISITE

## aspetti clinici

- **fenomenologia poco specifica**
  - ✓ **segni globali** ( sempre presenti )
  - ✓ **segni focali** ( più rari, talora indicativi )
- **decorso rapidamente fluttuante**
  - ✓ **tendenzialmente progressivo se non correzione**
- **complessa la valutazione obiettiva**
  - ✓ **disturbi di vigilanza e contenuti coscienza**
  - ✓ **ridotta accessibilità ad esame neurologico tradizionale**

# ENCEFALOPATIE METABOLICHE ACQUISITE

aspetti clinici : segni / sintomi globali

aspetti clinici : segni focali

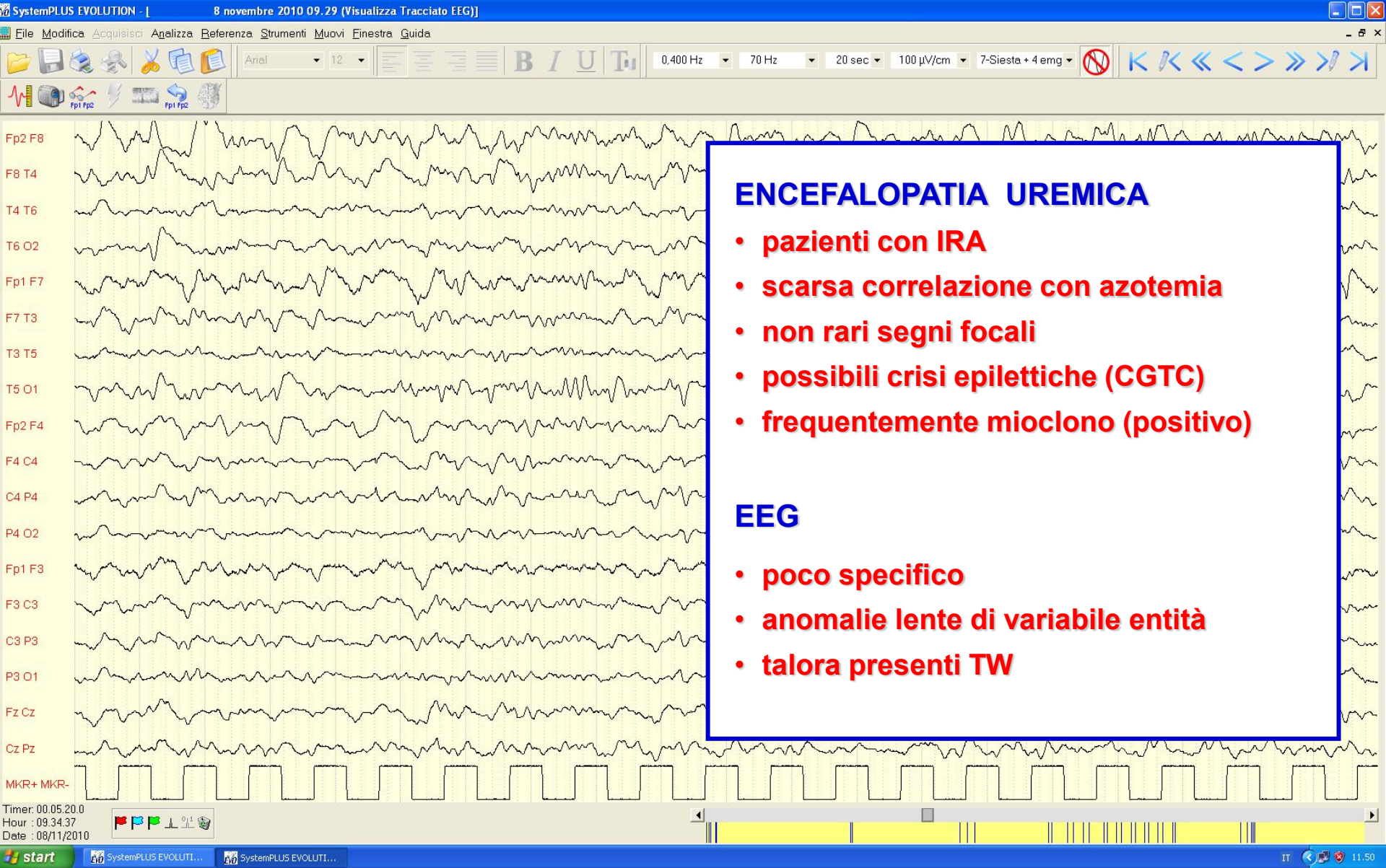
- **emisferici**

- ✓ alterazioni visive
- ✓ disturbi di linguaggio e prassie
- ✓ disturbi motori / sensitivi lateralizzati

- **del Tronco - Encefalo**

- ✓ alterazioni oculomotorie
- ✓ disartria
- ✓ disfagia

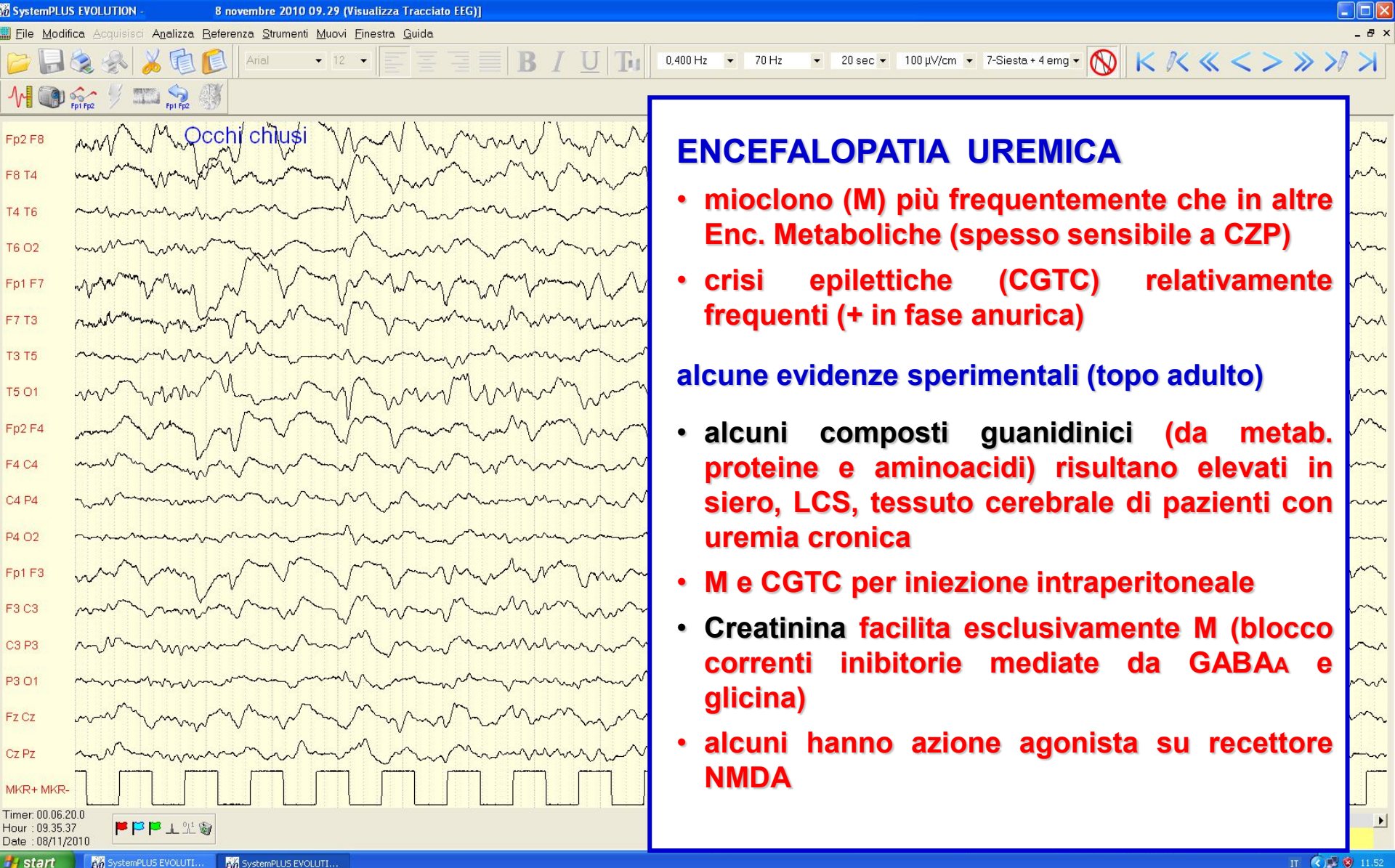
- alterazioni vegetative
- crisi epilettiche / Stato Epilettico



**F 79 anni, ricoverata, decorso di intervento chirurgico ortopedico; sindr. depressiva, ipertensione arteriosa**

- **da due giorni brevi episodi di disorientamento, sempre più ravvicinati; sopore ingravescente**

**⇒ creatinina 2.6 (nei limiti a precedente controllo), azotemia 140**



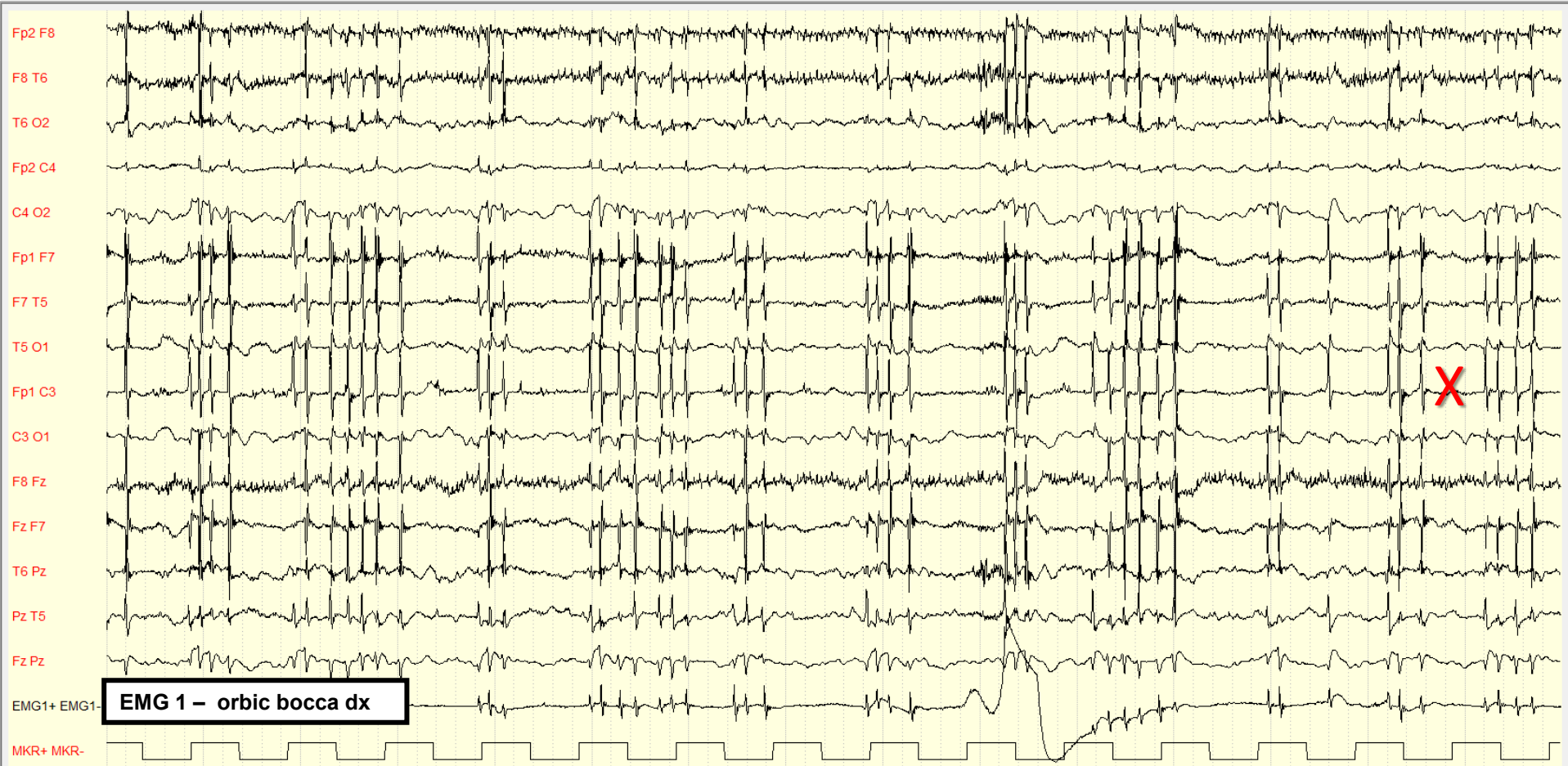
## ENCEFALOPATIA UREMICA

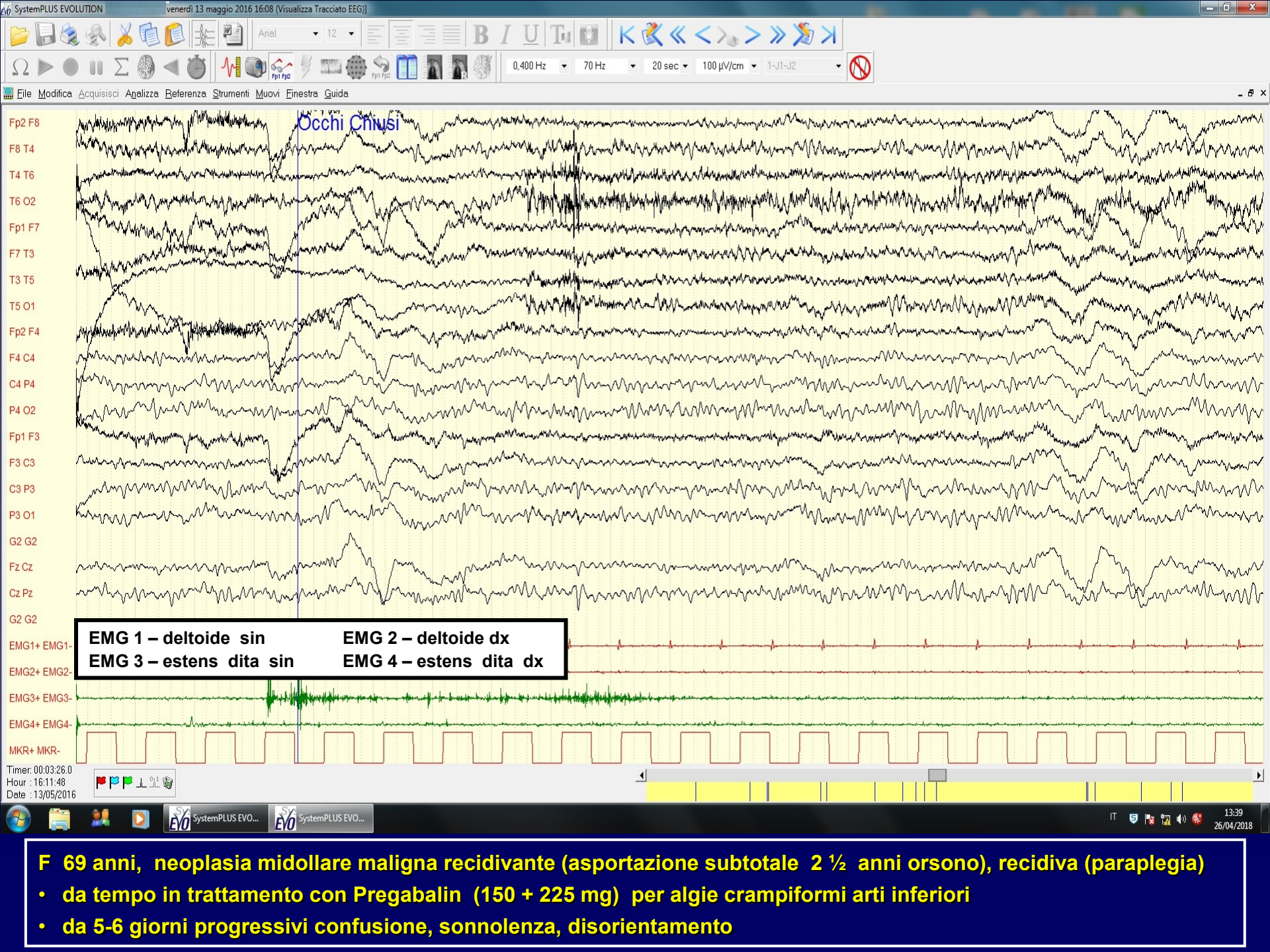
- **mioclono (M) più frequentemente che in altre Enc. Metaboliche (spesso sensibile a CZP)**
- **crisi epilettiche (CGTC) relativamente frequenti (+ in fase anurica)**

### alcune evidenze sperimentali (topo adulto)

- **alcuni composti guanidinici (da metab. proteine e aminoacidi) risultano elevati in siero, LCS, tessuto cerebrale di pazienti con uremia cronica**
- **M e CGTC per iniezione intraperitoneale**
- **Creatinina facilita esclusivamente M (blocco correnti inibitorie mediate da GABA<sub>A</sub> e glicina)**
- **alcuni hanno azione agonista su recettore NMDA**

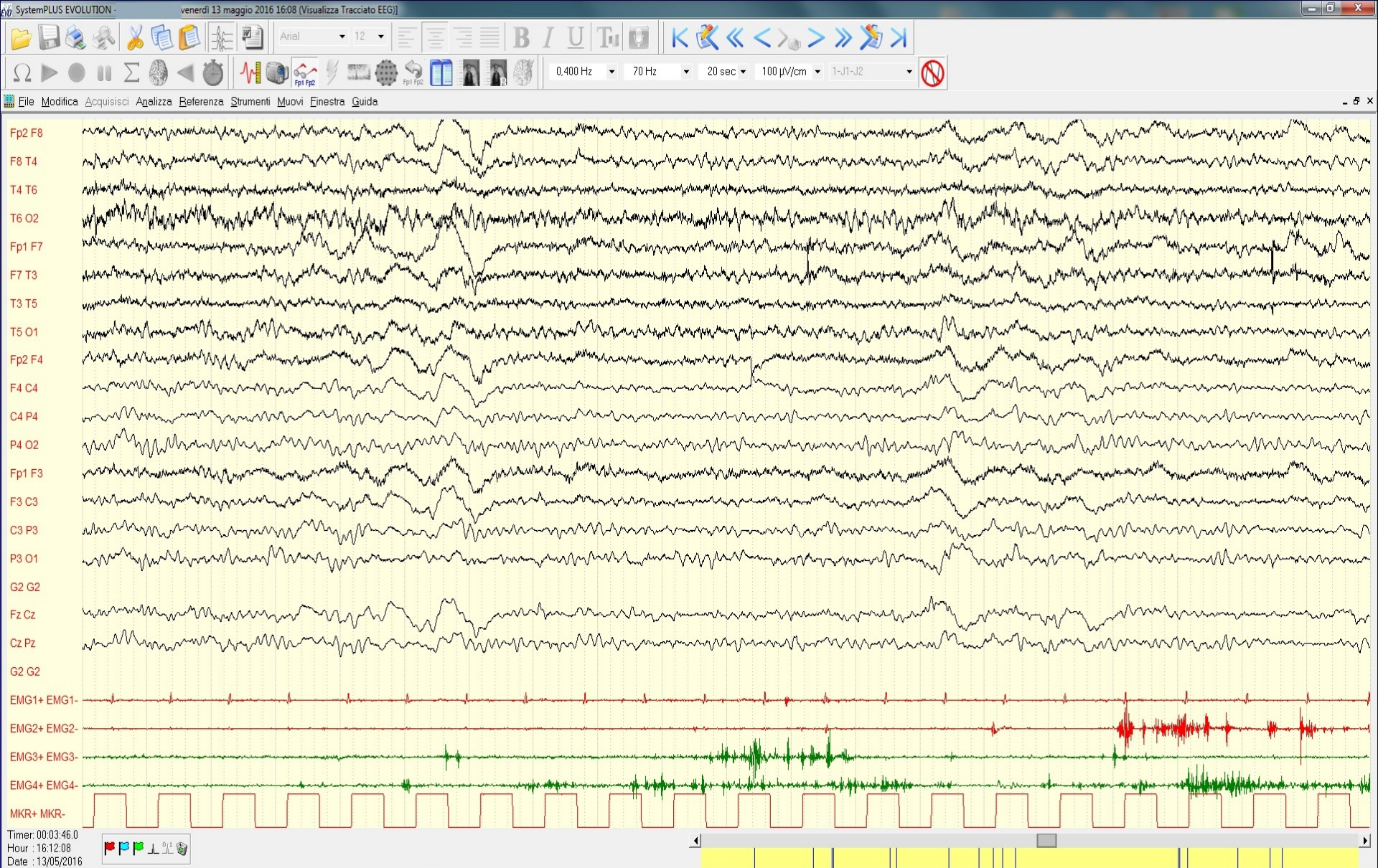
**F 79 anni, ricoverata, decorso di intervento chirurgico ortopedico; sindr. depressiva, ipertensione arteriosa da due giorni brevi episodi di disorientamento, sempre più ravvicinati; sopore ingravescente ⇒ creatinina 2.6 (nei limiti a precedente controllo), azotemia 140**





**F 69 anni, neoplasia midollare maligna recidivante (asportazione subtotale 2 ½ anni orsono), recidiva (paraplegia)**

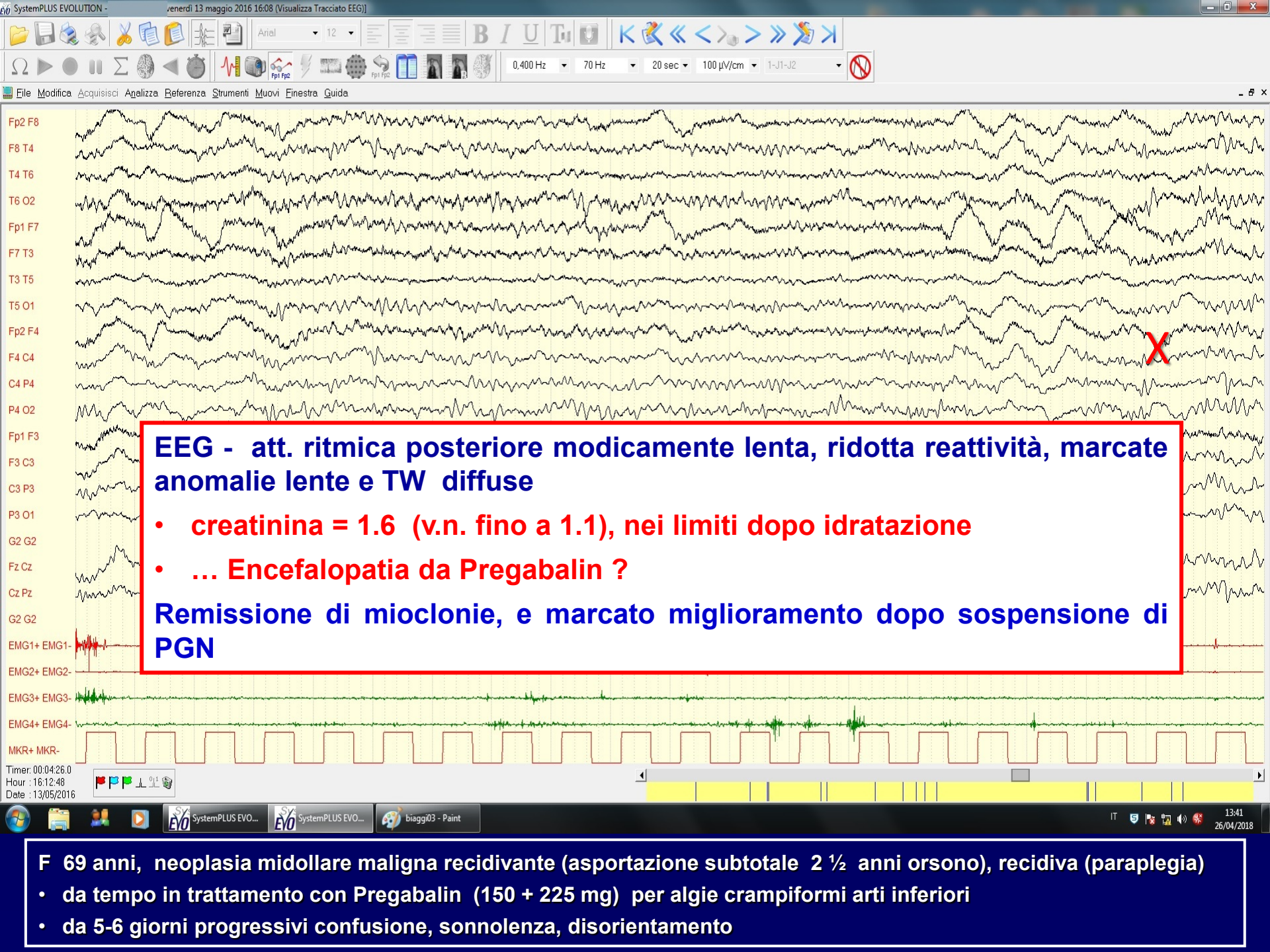
- da tempo in trattamento con Pregabalin (150 + 225 mg) per algie crampiformi arti inferiori**
- da 5-6 giorni progressivi confusione, sonnolenza, disorientamento**



**F 69 anni, neoplasia midollare maligna recidivante (asportazione subtotale 2 ½ anni orsono), recidiva (paraplegia)**

- da tempo in trattamento con Pregabalin (150 + 225 mg) per algie crampiformi arti inferiori
- da 5-6 giorni progressivi confusione, sonnolenza, disorientamento





**F 69 anni, neoplasia midollare maligna recidivante (asportazione subtotale 2 ½ anni orsono), recidiva (paraplegia)**

- **da tempo in trattamento con Pregabalin (150 + 225 mg) per algie crampiformi arti inferiori**
- **da 5-6 giorni progressivi confusione, sonnolenza, disorientamento**

# Pregabalin intoxication-induced encephalopathy with triphasic waves

Sejin Lee\*

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Republic of Korea

Epilepsy & Behavior 25 (2012) 170–173



Fig. 1. Electroencephalogram recorded on the day of presentation. (A) The EEG showed bisynchronous, high-amplitude, frontal-dominant, pseudo-periodic triphasic waves with anterior-posterior time lag in bipolar montage. (B) Triphasic waves disappeared after injection of lorazepam and were replaced by moderate amplitude theta waves.

# Pregabalin-induced generalized myoclonic status epilepticus in patients with chronic pain

S. Knake \*, K.M. Klein, K. Hattemer, A. Wellek, W.H. Oertel, H.M. Hamer, F. Rosenow <sup>1</sup>

*Department of Neurology, Philipps University Marburg, Marburg, Germany*

*Epilepsy & Behavior 11 (2007) 471–473*

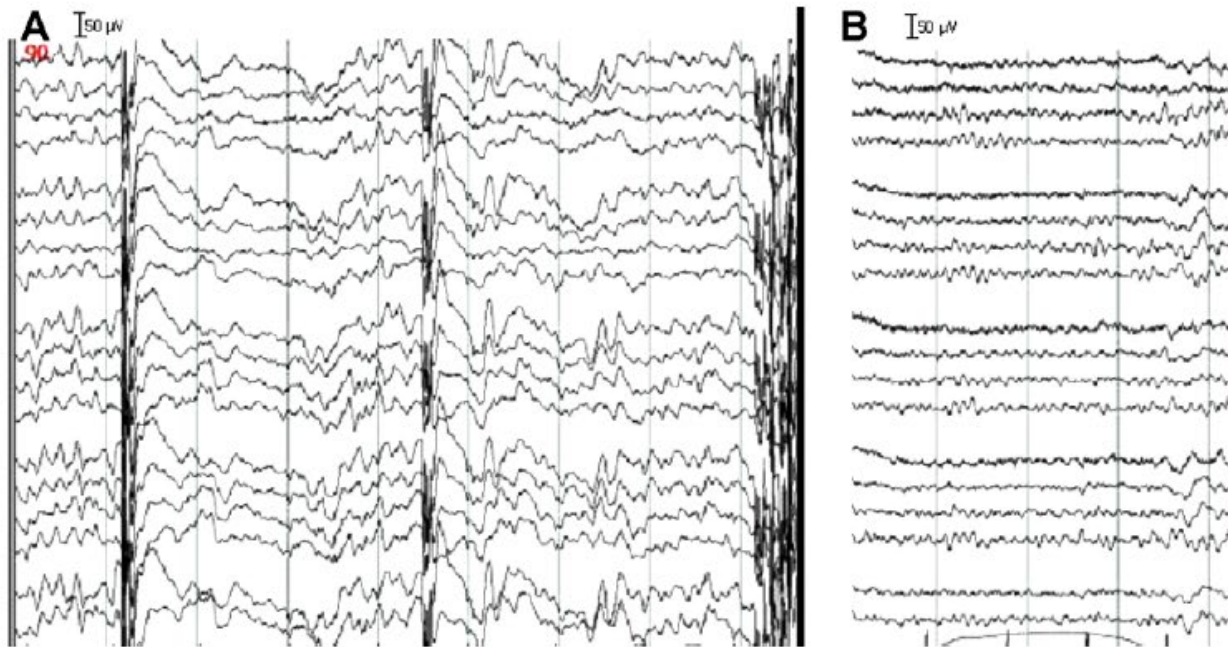
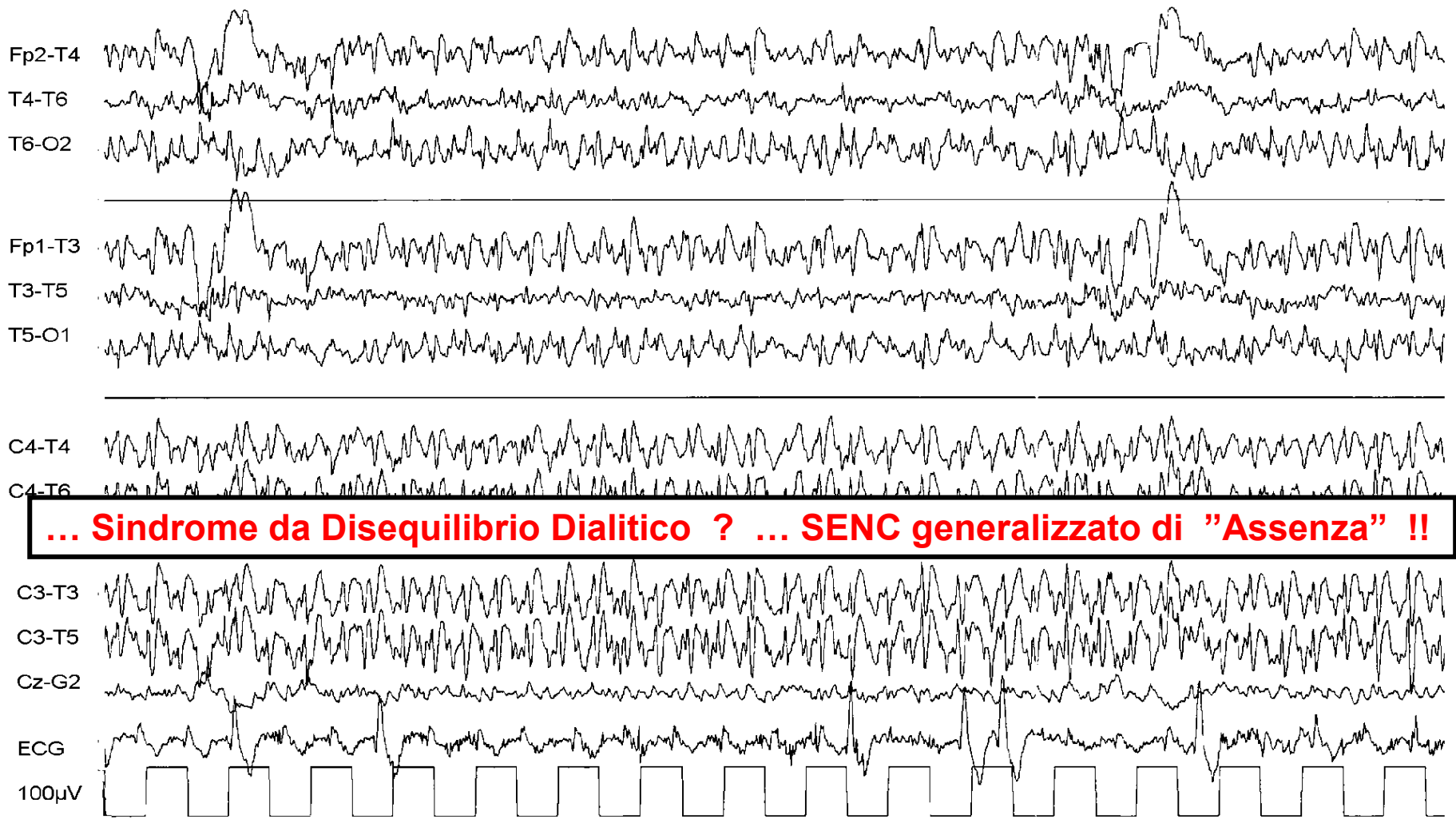


Fig. 1. (A) EEG of patient 2 at admission showing generalized poly-spike-wave complexes (SWCs). The EEG quickly improved after the patient was given 2 mg of lorazepam and PGB was discontinued. (B) The EEG remained free of SWCs 3 months after discharge.



Patient: Fer.G.; 68 yrs.  
h: 10:36

**A-EEG durante seduta di Emodialisi : ore 10.36**

- Fer Giu - M 68 anni, insufficienza renale cronica, in dialisi da 4 anni (3 sedute / settimana)**
- Assenze nell'infanzia ? 'La madre aveva avuto "crisi epilettiche"
  - da due mesi episodi di confusione e rallentamento alternati ad agitazione, esordio durante la dialisi
  - la seduta dialitica più volte è stata interrotta, torna a casa e "dorme fino al giorno dopo"

# IPOGLICEMIA

EEG

- ↓ rallentamento attività di fondo
- ↓ attività lenta theta e delta inizialmente a prevalenza anteriore
- ↓ attività lenta theta e delta diffusa
- persistenza delle anomalie di variabile durata secondo la durata di ipoglicemia

- **effetti clinici direttamente proporzionali alla rapidità di caduta dei livelli glicemici**
- **possibili crisi epilettiche generalizzate T-C**
- **possibili manifestazioni motorie e comportamentali accessuali**

## Many admissions to the emergency departments with recurrent syncope attacks and seizures in an adolescent boy

Samim Ozen · Eylem Ulas Saz · Ahmet Celik ·  
Ahmet Aydin · Damla Goksen Simsek · Sukran Darcan

**Abstract** A 16-year-old boy presented with tonic-clonic seizure after he woke up early in the morning. He had experienced 5-6 episodes of syncope, fatigue, weakness and somnolence one year before admission. On admission, physical examination was normal and first line laboratory tests were normal except capillary blood glucose which was 16 mg/dl.

**Keywords** Recurrent syncope attack · Seizure · Hypoglycemia

What is your diagnosis?



**Fig. 1** CT showing a small (8 mm diameter) regular lesion with clear smooth borders (*white arrow*)

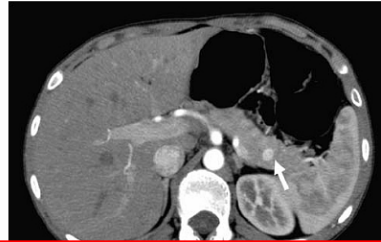
## Many admissions to the emergency departments with recurrent syncope attacks and seizures in an adolescent boy

Samim Ozen · Eylem Ulas Saz · Ahmet Celik · Ahmet Aydin · Damla Goksen Simsek · Sukran Darcan

**Abstract** A 16-year-old boy presented with tonic-clonic seizure after he woke up early in the morning. He had experienced 5-6 episodes of syncope, fatigue, weakness and somnolence one year before admission. On admission, physical examination was normal and first line laboratory tests were normal except capillary blood glucose which was 16 mg/dl.

**Keywords** Recurrent syncope attacks · Seizures · Hypoglycemia

What is your diagnosis?



## Discussion

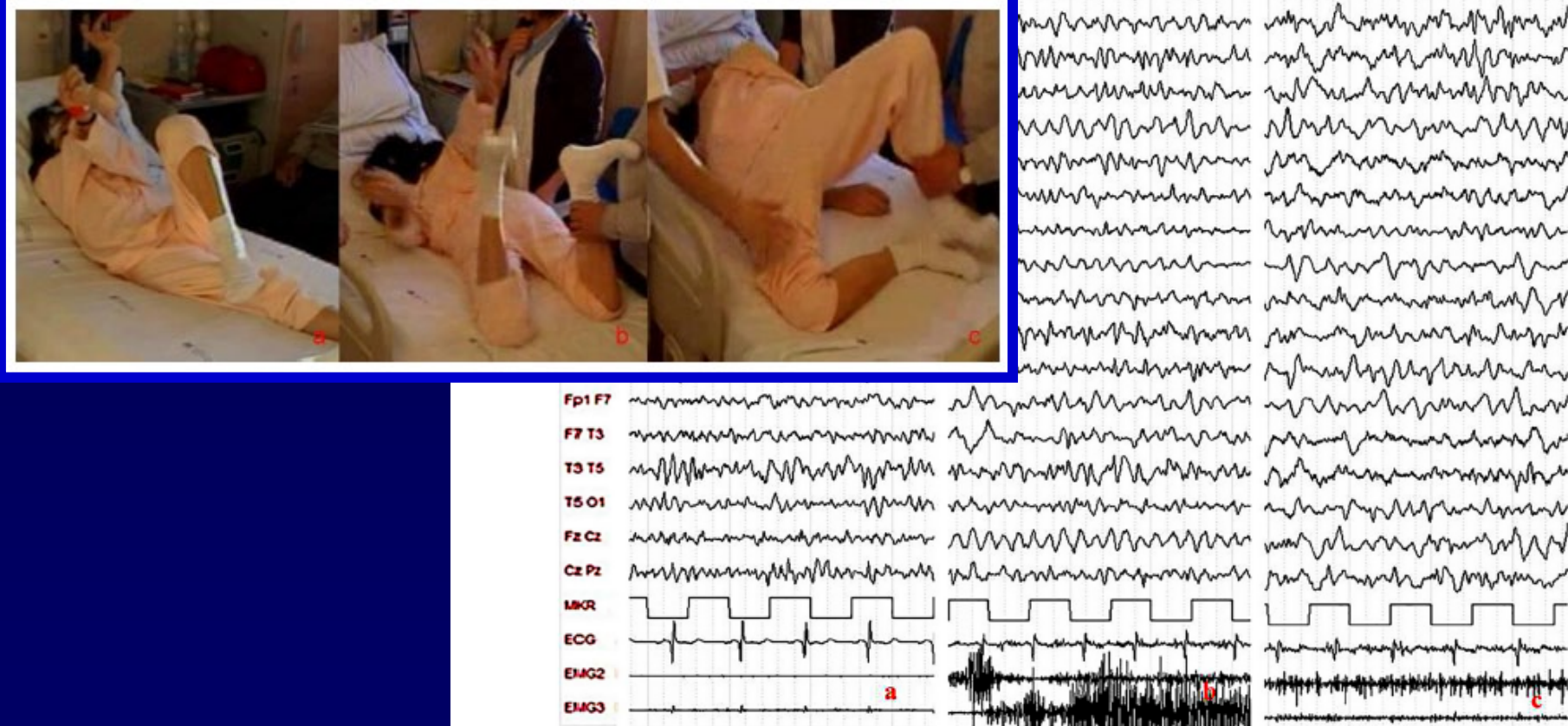
Hypoglycemia in children can lead to seizures, developmental delay, and permanent brain damage. Signs and symptoms of hypoglycemia may mimic neurologic, cardiologic, and also psychiatric diseases [5]. .... Previously published data reported that 26% of insulinoma-related symptoms appeared early in the morning before breakfast as in our case [4].

# An unusual behavioural and motor paroxysmal disorder caused by insulinoma-related hypoglycemia: A possible cause of epilepsy misdiagnosis

Francesco Deleo<sup>a</sup>, Sara Matricardi<sup>b,c</sup>, Giuseppe Didato<sup>a</sup>, Nicola Montano<sup>d</sup>,  
Vadym Gnatkovsky<sup>e</sup>, Luigi Michele Romito<sup>f</sup>, Giorgio Battaglia<sup>g</sup>, Roberto Spreafico<sup>a</sup>,  
Flavio Villani<sup>a,\*</sup>

Seizure 23 (2014) 909–911

<sup>a</sup>Clinical Epileptology and Experimental Neurophysiology Unit, Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico 'C. Besta', Milan, Italy



**Fig. 1.** Relationships between clinical and EEG findings. (a) Basal EEG with eyes closed. (b) Beginning of an episode. Background activity is slowed and theta/delta activity appears mainly in the anterior regions before spreading posteriorly when the acme of the episode is reached (c). (EMG 2 and EMG 3: right and left deltoid muscle, respectively).



# **IPERGLICEMIA**

- **generalmente meno effetti su EEG entro certi limiti**
- **inizialmente ritmi rapidi combinati con componenti lente e possibili AEI secondo vecchie osservazioni**
- **nel coma diabetico marcato rallentamento diffuso (reperiti poco distinguibili da quelli di ipoglicemia)**

## **IPERGLICEMIA NON CHETOTICA**

**maggiori complicanze neurologiche**

- **crisi motorie o Epilessia Parziale Continua a fenomenologia "rolandica" facilitata da movimento, con AE concordanti all'EEG**
- **crisi occipitali facilitate da versione laterale dello sguardo**

**possibili crisi focali anche in IPERGLICEMIA CHETOTICA NON ACIDOTICA**

# IPONATREMIA : CAUSE

**Table 2.** Main causes of electrolyte disturbances

Electrolyte disturbances	Main causes
Hyponatremia	Depletion of circulating volume Congestive heart failure Cirrhosis Diarrhea Disorders leading to increased antidiuretic hormone (ADH) levels Syndrome of inappropriate ADH secretion Adrenal insufficiency Hypothyroidism Pregnancy Recent surgery Excessive water intake Polydipsia Drugs Thiazide diuretics, desmopressin, mannitol, sorbitol, glycine, carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine

# IPONATREMIA

- fenomeni clinici tipicamente dopo declino acuto di Na sierico ( $< 125$  mmol/l)
- sensibilità variabile da paziente a paziente e secondo rapidità del declino
- fenomeni simili a disturbi da ipertensione endocranica
  - ✓ cefalea, nausea-vomito, modific. comportamentali
- sintomi / segni focali (condizionati da lesioni strutturali pre-esistenti)
  - ✓ mono- o emiparesi, atassia
- possibile evoluzione "esplosiva"
  - ✓ alterazione della coscienza
  - ✓ crisi epilettiche
  - ✓ depressione respiratoria
  - ✓ coma
  - ✓ postura "decerebrata"

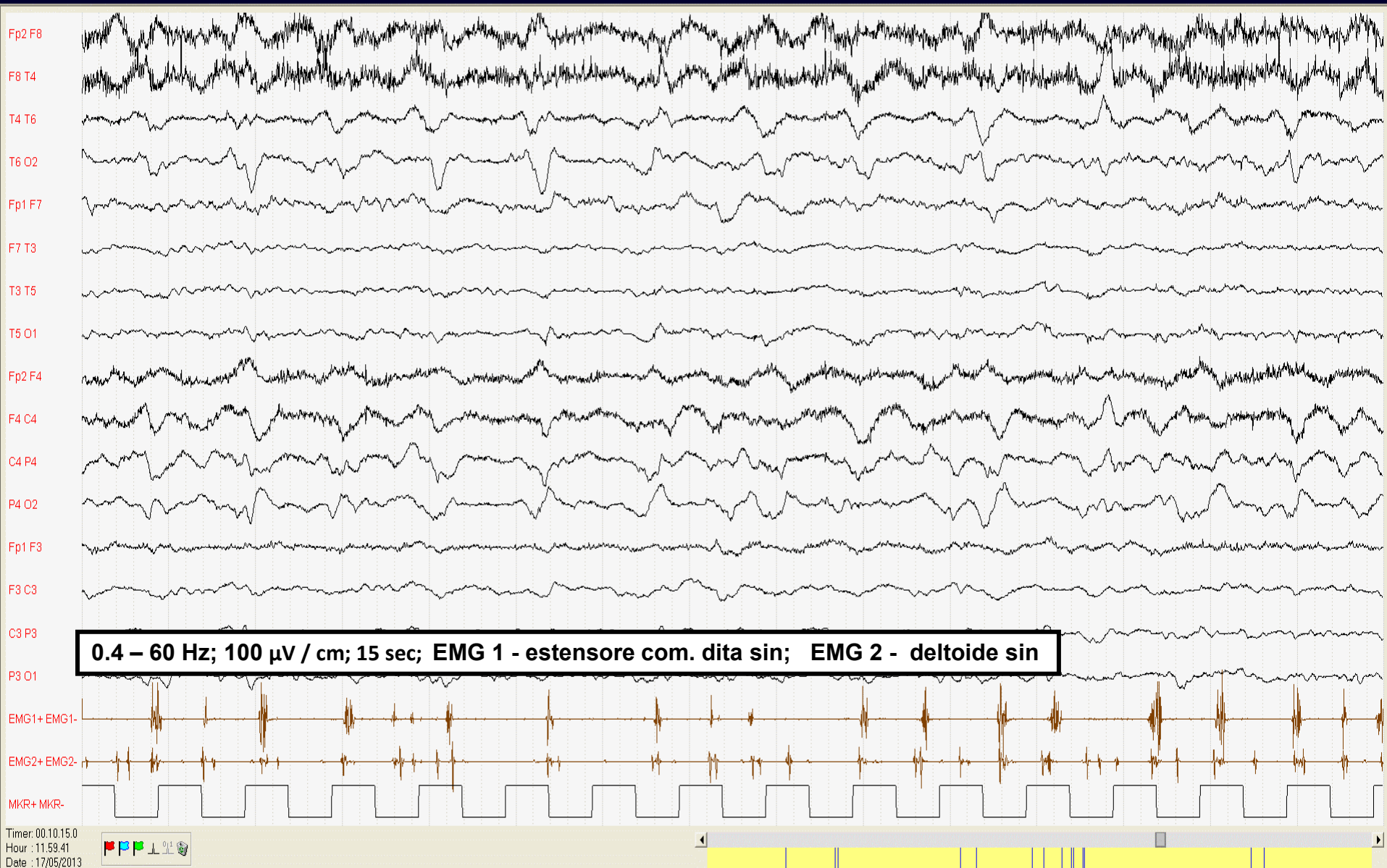
# IPONATREMIA : CAUSE - CONCAUSE

- fumo di sigaretta (nicotina) stimola secrezione ADH
- dieta iposodica
- polidipsia in pazienti psichiatrici
- farmaci sistemici (**diuretici tiazidici**, antidiabetici orali, ...)
- farmaci psicotropi (amitriptilina, tioridazina, aloperidolo, ...)
- ...

**EEG**

- **rallentamento aspecifico dell'attività**
- **possibili anomalie epilettiformi "intercritiche"**
- **possibili Onde Trifasiche**

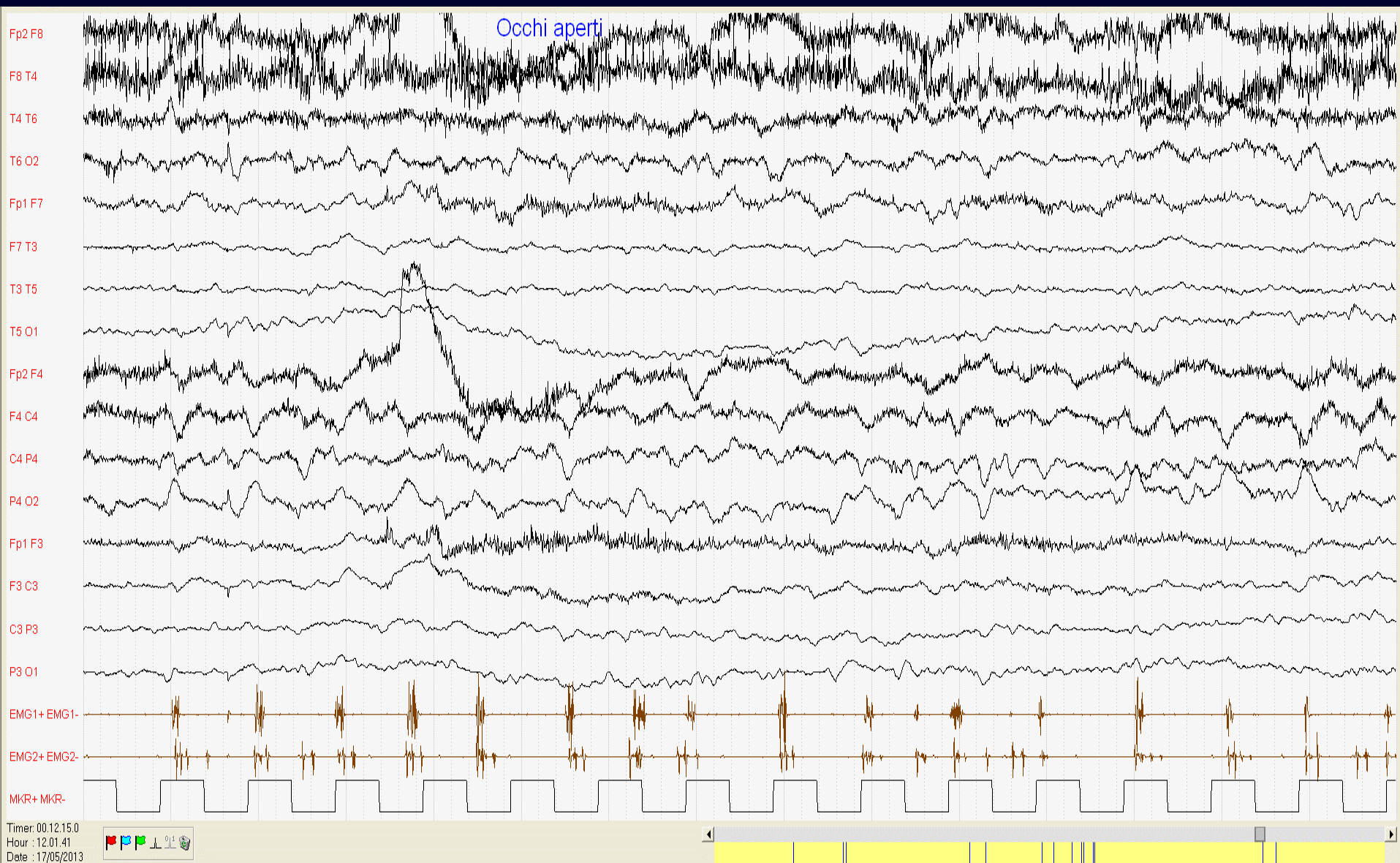
**... quadri più complessi ?**



**F 74 anni, encefalopatia vascolare cronica, diabete mellito,**

**due mesi fa (con declino generale solo in parte in remissione) e nuovamente da tre giorni, insorgenza subacuta di rallentamento, disorientamento, oscillazioni vigilanza, segni di emisindrome piramidale sinistra**

**TC / RMN: non lesioni acute; IPONATREMIA, IPOCALCEMIA, ANEMIA**



**F 74 anni, encefalopatia vascolare cronica, diabete mellito,**

**due mesi fa (con declino generale solo in parte in remissione) e nuovamente da tre giorni, insorgenza subacuta di rallentamento, disorientamento, oscillazioni vigilanza, segni di emisindrome piramidale sinistra**

**TC / RMN: non lesioni acute; IPONATREMIA, IPOCALCEMIA, ANEMIA**

# PATTERN EEG PERIODICI

**Periodic Lateralized Epileptiform Discharges = PLEDs → LPDs**

## EZIOLOGIA DI BASE

- **lesioni ischemiche acute (da penombra ischemica ?)**
  - **infezioni**
  - **tumori**
  - **mal. demielinizzanti**
  - **anossia**
  - **emicrania**
  - **...**
- 
- **possibile ruolo di alterazioni metaboliche associate ?**
  - **in 25-30 % dei casi fenomeno apparentemente "funzionale" (nessuna recente lesione focale associata)**

# PATTERN EEG PERIODICI

## Periodic Lateralized Epileptiform Discharges = PLEDs → LPDs

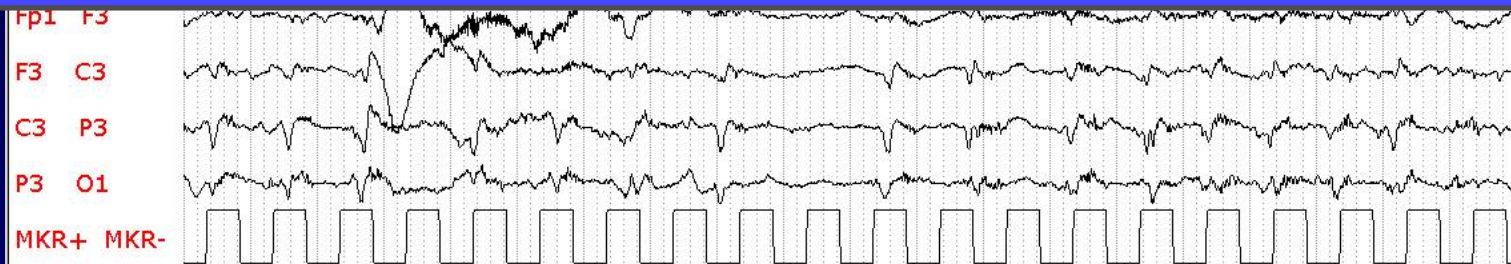
*LPDs proper / plus :*

**uno stato epilettico peculiare a fenomenologia negativa ?**

- ✓ crisi focali motorie ( talora a fenomenologia minima )
- ✓ **alterazioni della coscienza**
- ✓ **emiparesi**
- ✓ **emianopsia**
- ✓ **emisindrome sensitiva**
- ✓ ... ( ? )

(Pohlmann-Eden 1996)

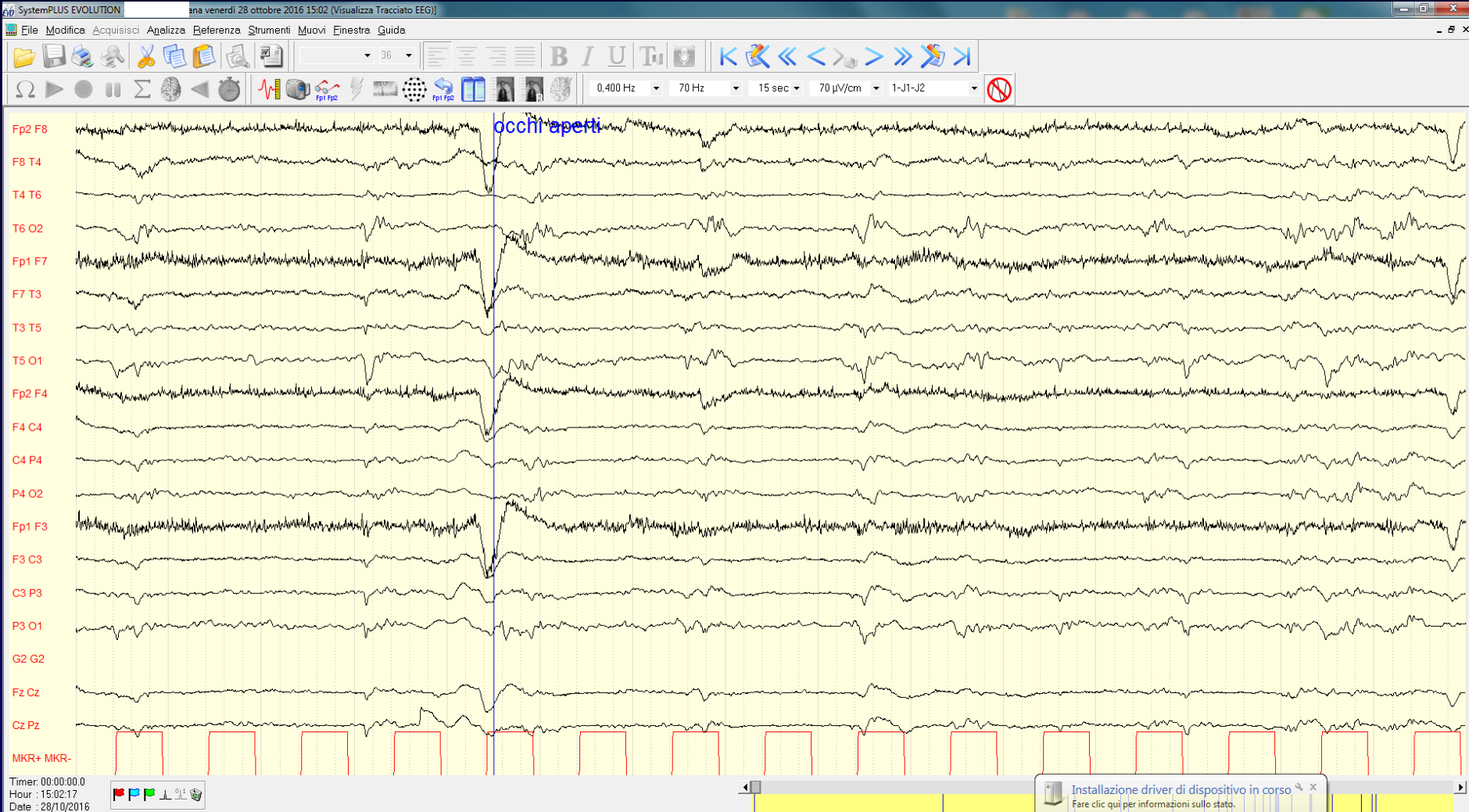
**alla presentazione spesso associate a squilibri metabolici**



Rivo. Ze. anni 74

- due anni fa *stroke* emisferico sinistro, crisi motorie in acuto, terapia VPA
- da due giorni stato “confusionale catatonico”



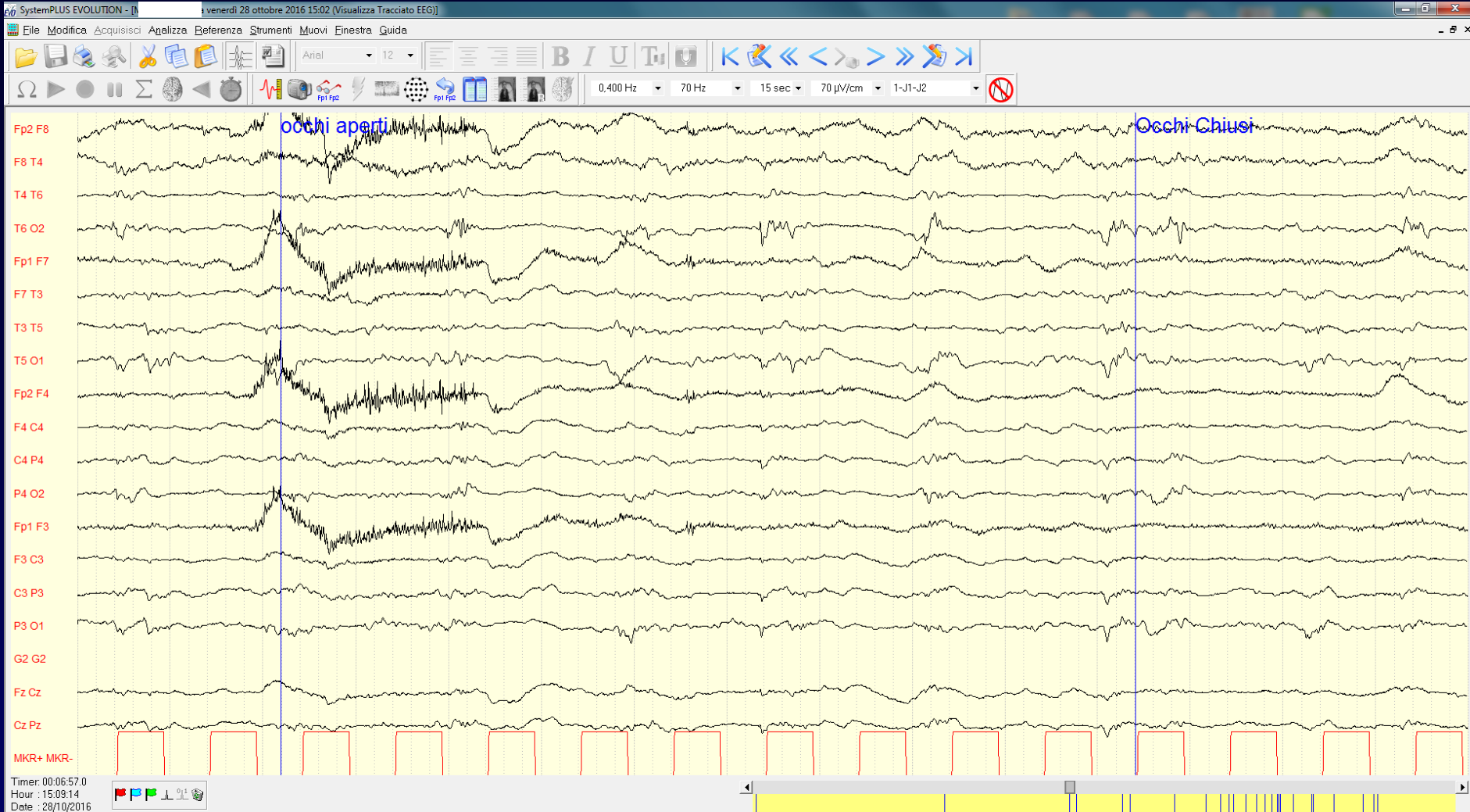


**F 70 anni - conclusa da un mese Radio+Chemio per K squamocellulare ipofaringea.**

**Cinque giorni fa insorgenza acuta di disorientamento e crisi convulsive subentranti (5 nella stessa giornata) nel corso di stato ipertensivo + scompenso glicemico. Trattamento con DZP e LEV, non più crisi.**

**Nei giorni successivi persistenza di agitazione psicomotoria alternata a sopore.**

**E.O. neurologico: disorientata S-T, confabulante, oppositiva, disfonia.**



**F 70 anni - in anamnesi: K rettale ; conclusa da un mese Radio+Chemio per K squamocellulare ipofaringe.**

**Cinque giorni fa insorgenza acuta di disorientamento e crisi convulsive subentranti (5 nella stessa giornata) nel corso di stato ipertensivo + scompenso glicemico. Trattamento con DZP e LEV, non più crisi.**

**Nei giorni successivi persistenza di agitazione psicomotoria alternata a sopore.**

**E.O. neurologico: disorientata S-T, confabulante, oppositiva, disfonia.**

# ( POSTERIOR ) REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME ( P ) RES

condizioni "eziologiche"

## Conditions associated with the posterior reversible leukoencephalopathy syndrome

---

Hypertensive encephalopathy (Hinchey et al., 1996; Schaefer et al., 1997)  
Renal disease (Weingarten et al., 1994)  
Vasculitis  
    SLE (Primavera et al., 2001)  
    PAN (Vora et al., 1992)  
Endocrinopathy  
    Pheochromocytoma (de Seze et al., 2000)  
    Primary aldosteronism (Kaplan, 1963)  
    Hypoglycemic coma (Aoki et al., 2004)  
Porphyria (Kupferschmidt et al., 1995)  
Scorpion venom (Sofer and Gueron, 1990)  
Cocaine, amphetamine use (Grewal and Miller, 1991)  
Over-the-counter stimulants (Lake et al., 1990)  
Eclampsia (Digre et al., 1993; Hinchey et al., 1996; Schwartz et al., 2000)  
Thrombotic thrombocytopenic purpura (Bakshi et al., 1999)  
Hemolytic-uremic syndrome (Taylor et al., 2000)  
Hypercalcemia (Kaplan, 1998)

## Immunosuppressive drugs

Ciclosporin A (Truwit et al., 1991; Schwartz et al., 1995)  
Tacrolimus (Shutter et al., 1993)  
Vincristine (Hurwitz et al., 1988)  
Cisplatin (Ito et al., 1998)  
Cytarabine (Vaughn et al., 1993)  
Interferon-alpha (Hinchey et al., 1996)  
Combination chemotherapy (Cooney et al., 2000; Shin et al., 2001)

## Other drugs

Antiretroviral therapy in HIV-infected patients (Giner et al., 2002)  
EPO (Delanty et al., 1997)  
Granulocyte-stimulating factor (Leniger et al., 2000)  
IVIg (Mathy et al., 1998; Doss-Esper et al., 2005)  
Blood transfusion (Boughammoura et al., 2003; Heo et al., 2003)  
Contrast media exposure (Sticherling et al., 1998)

---

Source: adapted with permission from Lamy et al., 2004.

# ( POSTERIOR ) REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME ( P ) RES

è una sindrome "clinico-radiologica"

- eziologie molteplici

  - ✓ ipertensione maligna ( specie in Insuff. Renale )

**reversibile e potenzialmente con buona prognosi**

- ... se trattata prontamente !
- necessario il trattamento delle cause
- **necessario il trattamento delle crisi epilettiche**

- MRI abbastanza caratteristica

# ( POSTERIOR ) REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME ( P ) RES

è una sindrome "clinico-radiologica"

- cefalea, vomito
- disturbi visivi ( emianopsia, cecità corticale, *neglect* )
- stato confusionale
- **crisi epilettiche**
  - ✓ prevalentemente a partenza posteriore
  - ✓ frequentemente crisi subentranti / Stato Epilettico

diagnosi differenziale più comunemente con

- **trombosi dei seni venosi**
- **stroke ischemici trombo-embolici**

# STUPOR

Alterazione acuta dello stato di coscienza, caratterizzata mancanza di reattività **simile al sonno comportamentale**, da cui il soggetto può essere destato solo con stimoli vigorosi e ripetuti

- **lasciato a sè rimane in condizione areattiva**
- **EZIOLOGIA**
  - **disfunzioni cerebrali organiche diffuse**
  - **schizofrenia catatonica, gravi reazioni depressive**

**B.GIAN., anni 46 – 04/06/1991**

**Fp2-F4**

**F4-C4**

**C4-P4**

**P4-O2**

**Fp1-F3**

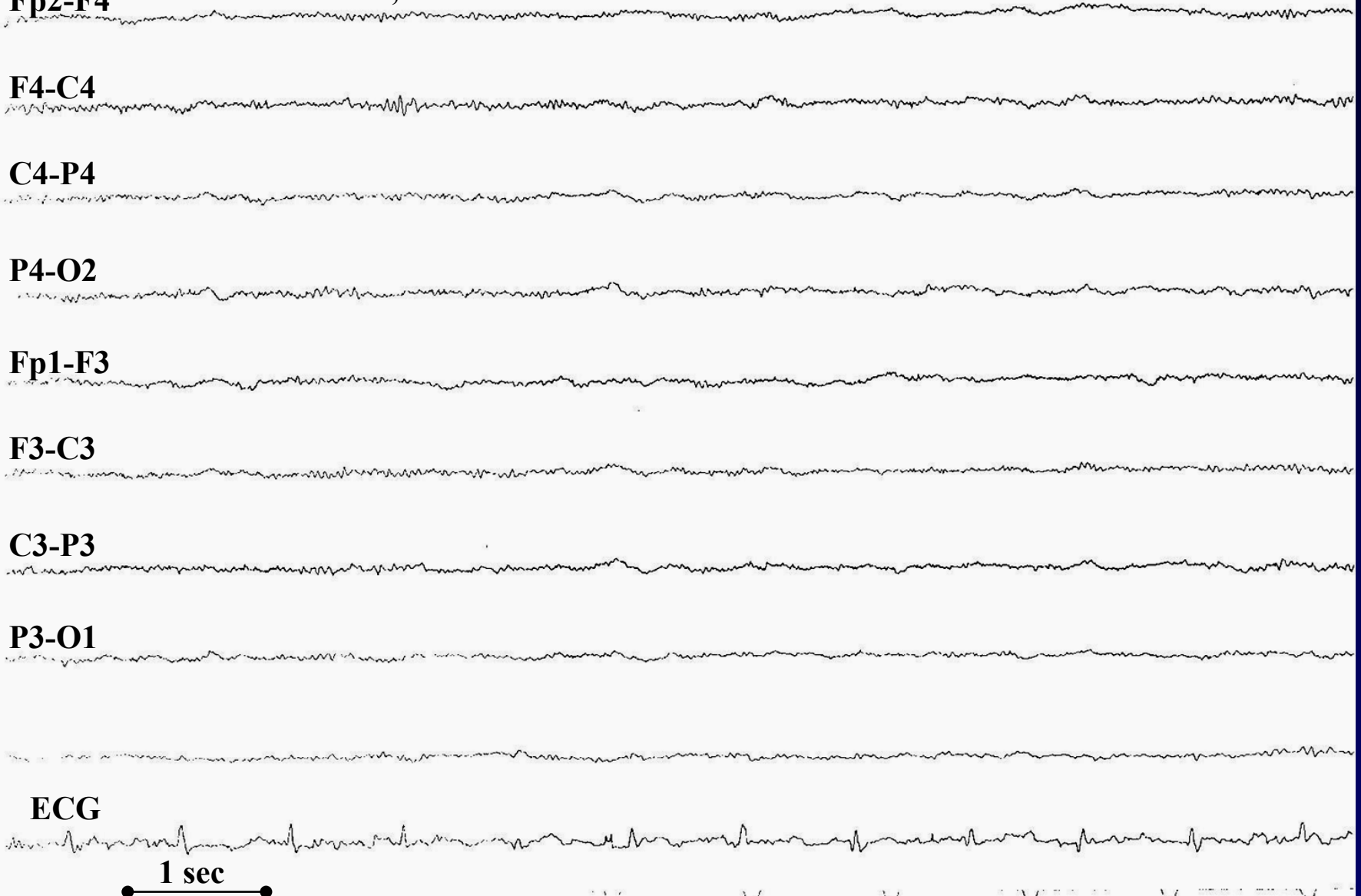
**F3-C3**

**C3-P3**

**P3-O1**

**ECG**

**1 sec**



# “ STUPOR RICORRENTE IDIOPATICO “

*(Lugaresi, dal 1992)*

- alcune decine di casi descritti in letteratura ma potenzialmente sottostimato (casi di stupor da causa sconosciuta nei ricoveri: circa 50% )
- preponderanza maschile
- OSAS e BPCO: possibili fattori di rischio ?
- episodi di stupor di durata 2 – 48 ore
- sviluppo di stupor attraverso fase di sonnolenza marcata, movimenti e linguaggio “da ubriaco” (30 min)
- frequenza degli episodi 2 – 26 / anno

## EZIOLOGIA ?

livelli elevati di attività BDZ-simile (endozepina - 4) nel liquor e nel plasma



# “ STUPOR RICORRENTE IDIOPATICO “

(Lugaresi, dal 1992)

- un *pattern* EEG caratteristico
  - predominante attività a circa 14 Hz, più rappresentata sulle regioni anteriori
  - areagente
  - assenza di figure ipniche fisiologiche
- una reattività iatrogena caratteristica
  - rapida remissione clinica
  - normalizzazione EEG
  - con *flumazenil* (Anexate ®) 1 mg e.v.

# ENCEFALOPATIE METABOLICHE ACQUISITE : EEG ?

**essenziale** e **appropriato** nella diagnosi di alterazioni cognitive, confusione, alterazioni acute / subacute della coscienza, quando i dati clinici e le indagini di base non ne individuano l'eziologia

*(raccomandazioni nazionali e internazionali)*

- **... e in quelle congenite ?**



**F 23 anni, deficit di ornitin-carbamil-tranferasi (OCT, ciclo dell'urea); a RMN encefalo segni di atrofia emisferica dx da ieri sera stato di confusione e agitazione psicomotoria ingravescente  
⇒ in PS ammoniemia 129 → 195 (v.n. fino a 87)**