

Behandlingsrefraktært status epilepticus med letal rabdomyolyse

1. reservelæge Andreas Kreft, overlæge Niels Rasmussen & overlæge Lars Kjærsgård Hansen

Odense Universitetshospital, Pædiatrisk Afdeling, og Gentofte Hospital, Pædiatrisk afdeling

Resume

Vi rapporterer om to børn med behandlingsrefraktært status epilepticus (SE) med letal rabdomyolyse. Begge børn blev behandlet efter retningslinjerne for behandling af SE udgivet af Dansk Pædiatrisk Selskab. Varigheden var hhv. en time og to timer. Det ene barn havde kendt tilbøjelighed til behandlingsrefraktært SE. De havde begge behov for intubation og midazolam givet intravenøst, før kramperne ophørte. Den efterfølgende dag fik børnene svær rabdomyolyse med progredierende dissemineret intravaskulær koagulation og akut nyresvigt. De døde trods intensiv terapi inklusive hæmodialyse. Målet med denne kasuistik er at gøre opmærksom på dels denne sjældne men svære komplikation i forbindelse med SE, og dels betydningen af at udarbejde individuelle behandlingsplaner for patienter, der har kendt gentagen behandlingsrefraktært SE, for at forebygge forsinkelse i behandlingen.

Status epilepticus (SE) er en alvorlig livstruende tilstand for såvel børn som voksne. SE defineres ved persisterende eller intermitterende kramper uden opvågning af over 30 minutters varighed. SE betragtes som behandlingsrefraktært, når varigheden overstiger 60 minutter. Risiko for følgetilstand eller død ved SE øges med anfaldsvarigheden [1]. Komplikationerne i forbindelse med SE er cerebral hypoksi med laktacidose, øget intrakranielt tryk, hyperpyreksi, hypotension, evt. multiorgansvigt og dertil risici ved selve behandlingen. Mortaliteten hos voksne øges, hvis SE er behandlingsrefraktært, og samtidig mindskes muligheden for at genvinde det forudgående funktionsniveau [1-4].

Risikoen for svær rabdomyolyse som komplikation i forbindelse med SE er generelt ikke velkendt, og hyppigheden er ikke afklaret.

Sygehistorier

I. Patienten var en ni år gammel, lettere udviklingshæmmet pige, der havde haft langvarige, recidiverende feberkramper i sine første tre leveår. Elektroencefalografi (EEG) viste normale forhold. Hun blev behandlet med valproat, og behandlingen blev afsluttet efter to års anfaldsfrihed. Otte år gammel blev hun genhenvist for kompleks partiel epilepsi med hyppige anfald i form af ryk i venstre hånd, synkebevægelser, mave-

smerter og let bevidsthedspåvirkning. EEG viste fokalt abnorme forhold med *spikes* i højre temporalregion. En magnetisk resonans (MR)-skanning af cerebrum viste normale forhold. Lamotriginbehandling førte til reduktion af anfald, men ikke anfaldsfrihed.

Pigen blev akut indlagt med SE efter flere partielle anfald i hjemmet i forbindelse med høj feber. Under transporten og på skadestuen blev der behandlet med diazepam 10 mg rektalt, derefter 4 × 2,5 mg diazepam intravenøst (i.v.), uden effekt. Temperaturen var 39,5 °C, målt rektalt. Derfor blev hun overflyttet til intensiv afdeling, hvor der blev givet først phenytoin og siden phenobarbital i.v. Efter tre timer var hun anfaldsfri. Dog kom der recidiv af generaliseret tonisk-klonisk krampetilfælde (GTK) kort tid efter, det blev behandlet med thiopental med kortvarende effekt og kompliceret af opkastning med aspiration. Hun intuberedes og blev anfaldsfri på midazolaminfusion.

Det akutte forløb var præget af dårlig cirkulation med laktacidose (Ph 7,18, laktat 10 mmol/l). Efter knap halvandet døgn i stabil tilstand var der myolyse (kreatinkinase (CK) 7.864 U/l (< 150)) og P-myoglobin 3.440 ug/l (< 50). Initial var der kun let forhøjede nyreparametre, men dog hurtigt tiltagende nyresvigt med dialysebehov, recidiv af metabolisk acidose og hypotension. Efter 48 timer var der tegn på dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) og leversvigt med trombocytter på 50×10^9 /ml, d-dimer på 7,15 mg/l (< 0,5 mg/l), P-koagulationsfaktorer 0,05, alanin-aminotransferase og laktatdehydrogenase over 5.000 U/l, ammonium 88 µmol/l (< 40). Efter i alt tre et halvt døgn var der manglende cerebral blodcirkulation ved firekarangiografi, hvorefter behandling indstilledes. Der blev fundet normale forhold ved flg. undersøgelser: urinmetabolisk screening, udvidet screening på fenylketonuri (PKU)-kort, hepatitis titre, C-reaktivt protein og fedtsyreoxidation i fibroblaster.

II. Patienten var en seksårig dreng, der havde haft svær intraktable epilepsi siden femmånedersalderen. Ved flere tidligere hjerneskanninger var der påvist uændret proces i højre-

Figur 1. Elektroencefalogram med status epilepticus.



sidige basalganglier, diagnostisk var tilstanden aldrig blevet endeligt afklaret. Drengen var desuden mentalt retarderet og autistisk. Tidligere EEG viste kun lettere abnorme forhold under søvn. Trods talrige behandlingsregimener med polyfarmaci, ketogen diet og implanteret nervus vagus-stimulator, recidiverende generaliseret tonisk-klonisk krampetilfald, partielle anfald og > 10 episoder med behandlingsrefraktær SE var han delvis respiratorkrævende.

Drengen havde ved indlæggelsen SE og høj feber, der havde varet ca. en time. Han blev behandlet med i alt 25 mg diazepam givet rektalt uden effekt. Efter indlæggelsen blev der successivt behandlet med diazepam, valproat, phenytoin og midazolam i.v. i løbet af en times tid uden effekt. Han blev intuberet, og kramperne ophørte efter midazolaminfusion. Under behandlingsforløbet var der gentagne negative infektionsparametre, dyrkninger og lumbalpunktur.

I løbet af få timer udvikledes der rhabdomyolyse (CK < 20.000 µg/l, myoglobin 18.794 µg/l) med tiltagende nyreinsufficiens og behov for dialyse. Derudover var der tegn på DIC med hæmoragisk diatese og trombocytopeni. Efter 5-6 dage var der tiltagende leverpåvirkning og symptomer på større cerebral skade med dyb koma og svær patologisk EEG. En computertomografi af kraniet viste udtalte kortikale infarkt-dannelser, kun basalganglierne havde normalt udseende. Aktiv terapi betragtedes herefter som udsigtsløs og indstilledes. Barnet døde halvandet døgn senere.

Diskussion

Sygehistorierne er eksempler på letalt forløbende rhabdomyolyse med nyresvigt og DIC, som er en forholdsvis sjælden komplikation ved SE, hvorom der kun foreligger få kasuistiske meddelelser [3], som især omhandler voksne.

Rhabdomyolyse kan ses ved alle tilstande, som beskadiger muskelcellemembranen, f.eks. traumer, hypertermi, ekstrem anstrengelse, infektion og brug af diverse medikamina, herunder amfetaminpræparater. Dertil er visse metaboliske sygdomme f.eks. carnitin-palmitoyl-transferase disponerede.

Det er vigtigt at kende og være opmærksom på denne komplikation i forbindelse med SE. Behandling af rhabdomyolyse er symptomatisk, man skal herunder behandle den udløsende årsag, rehydrere og dialysere ved sværere metabolisk forstyrrelse og sværere renal påvirkning. P-myoglobin kan passende måles 6-28 timer efter SE-start.

Behandling af SE bør følge en af de anerkendte behandlingsretningslinjer [5]. Det overordnede mål er, at konvulsiv status bør være stoppet inden for 60 minutter.

Der er ofte mange årsager, som gør, at tidsskemaet overskrides i betydeligt omfang, og der bør vær skærpet opmærksomhed herpå både i behandlingsvejledningen og i de overordnede lokale modtagelses- og behandlingsmodaliteter (lægeambulance, skadestue, tilkaldt intubationsteam m.m.)

For udvalgte patienter med recidiverende behandlingsrefraktær SE kan det evt. overvejes at tilrette behandlingspla-

nerne til tidligere kendte effektive medikamina, så kramperne hurtigere bringes til ophør (f.eks. straks intubation og i.v. medicin).

En sådan plan for den enkelte patients akutte behandling kunne med fordel medgives forældrene til opbevaring hjemme, på aflastningsinstitution og primærsygehus.

Summary

Andreas Kreft, Niels Rasmussen & Lars Kjærsgård Hansen:
Refractory status epilepticus in two children with lethal rhabdomyolysis

Ugeskr Læger 2008;170(X):••••

We are reporting two cases of SE with lethal rhabdomyolysis. Both were treated according to the guidelines on antiepileptic drug management by the Danish Paediatric Society, with one and two hours' delay, respectively. Intubation and midazolam infusion were needed to control seizures. After approximately one day both developed severe rhabdomyolysis with progressive DIC and acute renal failure, causing death despite intensive care, including acute hemodialysis. The aim of this case report is to emphasise one of the rare but severe consequences of SE and also to suggest that patients with known repetitive SE may benefit from written individual treatment schedules to avoid wasting time.

Korrespondance: *Andreas Kreft*, Pædiatrisk afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense. E-mail: anan.kreft@dadlnet.dk

Antaget: 26. oktober 2006
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Artiklen er godkendt af administrerende overlæge *Arne Høst*, Børneafdeling, Odense Universitets Hospital.

Litteratur

1. Eriksson K, Kälviäinen R. Pharmacologic management of convulsive status epilepticus in childhood. *Expert Rev Neurother* 2005;5:777-83.
2. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005;62:1698-702.
3. Sato T, Ota M, Matsuo M et al. Recurrent reversible rhabdomyolysis associated with hypertermia and status epilepticus. *Acta Paediatr* 1995;84:1083-5.
4. Walker DM, Teach SJ. Update on the acute management of status epilepticus in children. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:239-44.
5. www.paediatri.dk: Dansk pædiatrisk selskab (DPS), vejledninger, Status Epileptikus vejledning /feb 2006.

