

CORNELIA CĂLCÎI<sup>1,2</sup>, SVETLANA HADJIU<sup>1,2</sup>, MARIANA SPRINCEAN<sup>1,2</sup>,  
NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>, LUMINIȚA DOBROTĂ<sup>3</sup>

## SINDROMUL CONVULSIV ÎN CADRUL INFECȚIILOR RESPIRATORII ACUTE

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie;

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului

<sup>3</sup> Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu, România

### SUMMARY

---

#### SEIZURE FOLLOWING RESPIRATORY VIRAL INFECTION

**Keywords:** epilepsy, febrile infection-related epilepsy syndrome, febrile status epilepticus, meningitis

Febrile seizure is a seizure disorder that occurs in children between 6 months and 5 years of age, in association with a fever but without evidence of intracranial infection.

**Objective.** To provide an update on the current understanding, evaluation, and management of febrile seizures.

**Methods.** It was completed a search for ‘febrile convulsions’ and ‘seizures following viral infection’. Here were included some meta-analyses, clinical trials, observational studies, and reviews.

**Results.** Febrile seizures may be of any type, although they are usually generalized tonic-clonic or tonic. Febrile seizures are classified as complex if the seizure duration is longer than 15 minutes, if more than one seizure occurs in 24 hours, or if focal features are present. Electroencephalography has not been found to be useful in the evaluation of a child with febrile seizures, but some authorities believe that the EEG is a poor predictor of either febrile or afebrile seizures recurrence. The physician must first identify whether an underlying illness exists that requires immediate, specific treatment. The most urgent diagnostic decision is whether to do a lumbar puncture. Unless the physical examination points to a possible structural lesion, a computed tomographic scan or magnetic resonance imaging is not warranted in the evaluation of febrile seizures. Because the EEG is of questionable value after febrile seizures, routine EEG are not necessary.

**Conclusion.** Continuous preventative antiepileptic therapy for the prevention of recurrent febrile seizures is not recommended. The use of intermittent anticonvulsant therapy is not routinely indicated. Antipyretics have no role in the prevention of febrile seizures.

### РЕЗЮМЕ

---

#### СУДОРОГИ ПОСЛЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Ключевые слова:** эпилепсия, синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией, эпилептический фебрильный статус, менингит.

**Введение.** Фебрильный припадок – это судорожное расстройство, которое возникает у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в сочетании с лихорадкой, но без признаков внутричерепной инфекции. Цель исследования было предоставить обновленную информацию о текущем понимании, оценке и лечении фебрильных судорог.

**Методы и материалы.** Был завершен поиск исследований в Pub Med по аббревиатуре «фебрильные судороги» и «судороги после вирусной инфекции». Здесь были включены некоторые мета-анализы, клинические испытания, наблюдательные исследования и обзоры.

**Результаты.** Фебрильные судороги могут быть любого типа, хотя обычно они являются тонико-клоническими или тоническими. Фебрильные судороги классифицируются как сложные, если продолжительность приступа превышает 15 минут, если в течение 24 часов происходит более одного приступа или присутствуют очаговые признаки. Электроэнцефалография не была признана полезной при оценке ребенка с фебрильными судорогами, но некоторые авторитетные специалисты считают, что ЭЭГ является плохим предиктором

рецидивов фебрильных или афебрильных судорог. Врач должен сначала определить, существует ли скрытая лихорадка, требующая немедленной, специфической лечения. Наиболее срочное диагностическое решение – стоит ли делать люмбальную пункцию? Если физическое обследование не указывает на возможное структурное повреждение, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография не обязательны при оценке фебрильных судорог. Поскольку ЭЭГ представляет сомнительную ценность после фебрильных судорог, рутинная ЭЭГ не является необходимой.

**Заклучение.** Непрерывная профилактическая противоэпилептическая терапия для предотвращения рецидивов фебрильных судорог не рекомендуется. Использование прерывистой противосудорожной терапии обычно не указывается. Жаропонижающие средства не играют никакой роли в предотвращении фебрильных судорог.

**Introducere.** Convulsiile din infecțiile respiratorii virale acute (IRVA) sunt acele convulsii ce apar la copii cu vârstele cuprinse între 6 luni și 5 ani în asociere cu febra, fiind numite convulsii febrile (CF). Ele nu sunt cauza unor patologii cerebrale (de exemplu: neuroinfecții, traumatisme craniene și epilepsie), de asemenea nu au cauze extracerebrale (disbalanță electrolitică, hipoglicemie, consum de droguri sau retragere de medicamente) și nu au legătură cu accesele afebrile. CF sunt o provocare în practica pediatrică date fiind incidența crescută a acestora și tendința spre recurență [23]. În ultimii ani, au fost descrise mai multe complicații care pot surveni după astfel de accese și sunt abordate noi strategii de conduită în evaluarea lor. Astfel, au fost publicate ghiduri ale Academiei Americane de Pediatrie (2011) și a Societății Japoneze de Neurologie Pediatrică (2016) [1,14].

Majoritatea copiilor cu CF au un prognostic excelent, iar puțini dezvoltă probleme de sănătate pe termen lung. Diagnosticul CF este clinic și cel mai important să se excludă infecțiile intracraniene, în special după o CF complexă [1]. Managementul constă în controlul simptomelor și tratarea cauzei febrei. Părinții și persoanele care îngrijesc copiii sunt adesea încurcați și înspăimântați după apariția unui episod de CF și trebuie să fie informați și îndrumați corespunzător cu privire la gestionarea febrei copilului lor de către profesioniștii din domeniul sănătății [14].

Scopul acestui studiu este de a evalua ghidurile internaționale pentru o abordare corectă a CF printre specialiștii implicați în serviciul pediatric.

**Epidemiologie.** CF sunt destul de des întâlnite în practica pediatrică, având o frecvență de 2-5% între 6 luni și 5 ani în SUA și țările europene, cu un vârf al incidenței între 12-18 luni. [23]. Ele sunt atestate în toate grupurile etnice cu o frecvență mai crescută la populația asiatică (5-10% în India și 6-9% în Japonia) [14]. Raportul băieți/fete este în jur de 1,6 la 1. Acest sindrom este mai des întâlnit la copiii care provin dintr-un mediu socioeconomic precar, posibil datorită lipsei accesului populației la asistență medicală. Variații sezoniere și diurne au fost observate de către cercetătorii din SUA, Finlanda, Japonia, majoritatea acceselor febrile survenind în lunile de iarnă, după amiază [8].

**Etiologia și patogenia.** Cauza CF este multifactorială.

Se cunoaște că CF rezultă din vulnerabilitatea sistemului nervos central (SNC) imatur la febră, la care se adaugă o predispoziție genetică și unii factori de mediu. CF reprezintă un răspuns al SNC dependent de vârstă, la febră. Acest lucru explică frecvența crescută a convulsiilor înainte de vârsta de 3 ani, timpul când pragul convulsivant este scăzut [6].

Astfel, mecanismul de producere a CF este reprezentat de o stare de hiperexcitabilitate fiziologică în condiții de prag convulsivant scăzut. Determinismul genetic se prezintă de istoricul familial pozitiv la 25 –40 % dintre copiii afectați.

Studiile molecular-genetice sugerează faptul că factorii genetici au un rol important în apariția CF. Aproximativ o treime din toți copiii cu CF au un istoric pozitiv familial. Riscul pentru accese convulsive febrile este de 20% când există un frate afectat și de 33% când părinții au suferit de aceeași problemă. Genele care pot fi implicate au fost localizate în cromozomii 1q31, 2q23-34, 3p24.2-23,3q26.2-26.33, 5q14-15, 5q34, 6q22-24, 8q13-21,18p11.2, 19p13.3, 19q și 21q22. Câteva modele de transmitere genetică sunt argumentate: autozomal dominant și poligenic sau multifactorial [7]. S-a demonstrat că pentru dezvoltarea primului acces febril nivelul febrei poate fi un factor de risc mai semnificativ decât rapiditatea creșterii acesteia. Copiii cu accese convulsive febrile au un prag convulsivant scăzut. Infecția virală reprezintă o cauză a peste 80% din CF. Rubeola, gripa și alți viruși sunt incriminați în apariția CF [6].

Riscul de declanșare a CF este crescut temporar pentru câteva zile după administrarea unor vaccinuri, în special a celor combinate (difterie-tetanos-pertusis), precum și a vaccinurilor conjugate pneumococice și a celor inactivate antigripale (Fluvax).

Copiii născuți prematur sunt mai predispuși către CF, iar tratamentul postnatal cu corticosteroizi poate mări acest risc. Expunerea prenatală la alcool și la nicotină pot fi de asemenea factori incriminați în apariția CF. Printre alți factori de risc, după anumite studii, se numără: deficiența de Zn, de vit B12, acid folic, seleniu, Ca, Mg, CF la rudele de gradul I, retardul în dezvoltarea intrauterină, retenția în dezvoltarea neuropsihică [14].

Există 3 factori principali care pot cauza convulsiile

febrile: febra, vârsta și predispoziția genetică [7].

Factori de risc cu care se poate asocia debutul unei CF includ:

- Rude de gradele I sau II, cu un istoric de CF sau afebrile.
- Condiții precare de îngrijire.
- Retard neonatal > 28 de zile.
- Retard în dezvoltare.
- Febră foarte înaltă.
- Infecții virale (influenza A, herpes virus uman-6, metapneumovirus).
- Anemie feriprivă.
- Concentrație serică scăzută de Na.
- Dificultăți de respirație.
- Asfixie neonatală.
- Circulare de cordon ombilical.
- Vaccinare: difterie-tetanus-pertussis (DTP), rujeolă, rubeolă, varicela.

Cele mai frecvente infecții asociate cu CF la copii sunt: varicela, gripa, infecții ale urechii medii, infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare (cum ar fi amigdalita, pneumonia, bronșita și sinuzita), infecții dentare, gastroenterita (în special cele provocate de rotavirus) [18].

**Manifestările clinice.** În cele mai multe cazuri CF se observă în primele zile de febră. Crizele întâlnite la o distanță >3 zile de febră sunt suspecte. De cele mai multe ori febra este >39°C. CF se clasifică în simple și complexe, fiind bazate pe durată, caracteristicile fizice și patternul de recurență. Cele mai frecvente sunt CF simple, care se întâlnesc în proporție de 80-85% din cazuri [1]. Pierderea conștienței la momentul crizei este un factor constant. Salivația, tulburările de respirație, paloarea sau cianoza, la fel, sunt atestate în tabloul clinic al CF simple. De asemenea, ele pot fi însoțite de mișcări tonico-clonice și de fixarea privirii. Durata acestora poate fi până la 15 min (cel mai frecvent până la 5 min), urmate de o perioadă scurtă de somnolență și nu se repetă pe parcursul a 24 de ore. Sunt descrise convulsii atonice și tonice. CF complexe au o durată mai mare de 15 min (stare numită status epilepticus), accesele fiind focale și se pot repeta pe parcursul aceleiași zile. Ele pot fi asociate cu o hemipareză postictală (paralizia Todd). De obicei, acești copii sunt mai mici și pot manifesta o întârziere în dezvoltarea neuropsihică (tabel 1). Copiii cu status epilepticus febril au frecvent modificări structurale în hipocampus și un risc mai crescut de dezvoltare a epilepsiei [14].

Tabelul 1. Clasificarea clinico-evolutivă a CF

Caracteristici	CF simple (95%)	CF complexe (5%)
<b>Descrierea crizelor</b>	Convulsii tonico-clonice generalizate fără trăsături focale	Există trăsături focale ale crizelor în care este implicată, de exemplu, doar o parte a corpului
<b>Durata crizelor</b>	Mai puțin de zece minute (sub 5 min)	Mai mult de zece minute
<b>Repetarea crizelor</b>	Nu există recurență în 24 de ore (o criză / 24 ore)	Două sau mai multe convulsii apar în 24 de ore
<b>Starea de conștiență</b>	Normală	Nu se observă o recuperare completă după o oră
<b>Consecințe neurologice</b>	Fără	Există consecințe neurologice postictale
<b>Deficit neurologic</b>	Fără	Există o scurtă perioadă de paralizie, definită ca paralizia lui Todd, după apariția febrilă
<b>Risc de status epileptic (SE)</b>	În jur de 5‰ (= populația generală)	Se dezvoltă SE
<b>Istoric familial</b>	Negativ pentru epilepsie, ± pozitiv pentru CF	Pozitiv pentru epilepsie idiopatică sau genetică
<b>Starea de sănătate neurologică</b>		Anomalii neurologice bine definite sau suspecte
<b>Vârsta</b>	În general între 6-36 luni	Frecvent sub 1 an
<b>EEG</b>	Nu este indicată. De obicei normală după 7-10 zile de la CF	Anomalii iritative clare focale sau generalizate
<b>Necesitatea administrării drogurilor antiepileptice (DrAE)</b>	Convulsiile se rezolvă spontan	Se pot administra DrAE pentru a întrerupe criza
<b>Risc de dezvoltarea a EP</b>	1%	4 – 6%

**Evaluare clinică.** Este necesară o anamneză minuțioasă pentru determinarea cauzei febrei, a relației dintre apariția febrei și a acceselor convulsive, caracteristicilor febrei, semiologiei acceselor convulsive, duratei somnolenței postictale. Istoricul trebuie de asemenea să conțină o informație despre vaccinarea recentă a copilului sau dacă acesta urmează tratament antibacterian. La fel, trebuie luate în considerare astfel de elemente ca ingestia cu toxine, traumatismul craniocerebral, nivelul de

dezvoltare neuropsihică al copilului, istoricul de accese convulsive afebrile la alți membri ai familiei [23].

Totodată, trebuie monitorizate semnele vitale și o examinare fizică complexă pentru determinarea cauzelor febrei. Este important să cercetăm semnele meningiene (Brudzinski, Kernig, Lesaj, redoarea occipitală), în special la copiii mai mici de 6 luni. La necesitate poate fi efectuată o puncție lombară. Este necesară o examinare a tonusului muscular, reflexelor osteotendinoase,

pentru excluderea semnelor de focar. Trebuie efectuat de asemenea examenul oftalmoscopic, pentru excluderea creșterii presiunii intracraniene. Se vor examina stigmatel neurocutanate, pentru a exclude facomatozele ce pot cauza accese convulsive (pete hipopigmentate, noduli Lisch, neurofibroame ș.a.) [1, 14].

Când un copil cu CF se prezintă la Departamentul de Urgență, este important să se colecteze următoarele date: un istoric detaliat și exact, să se efectueze o evaluare clinică completă, inclusiv un examen neurologic, pentru a exclude unele cauze secundare de convulsii și să se îndeplinească Pașii obligatorii în conduita pacientului cu CF, care sunt expuși mai jos [11].

#### Determinarea gradului de afectare al copilului:

- starea de conștiență;
- manifestările de impregnare infecțioasă (febră, grețuri, vomă, anorexie, astenie etc.);
- manifestările convulsive: crize generalizate: tonice, tonico-clonice, clonice, atonice, la fel și crize focale sau unilaterale);
- manifestările neurologice de focar;
- manifestările cardiovasculare (TA, FCC);
- manifestările neurovegetative (tulburări respiratorii, aritmii, cianoză; vasomotorii (accese de paloare);
- complicațiile (traumatism prin cădere sau prin rănire de obiectele înconjurătoare, aspirația de lichid în căile aeriene, reacții adverse ale medicamentelor utilizate, status epilepticus, edem cerebral acut, decorticație, decerebrare, epilepsie, paralizie cerebrală, deces) [23].

Tabelul 2. "Red flags" la copiii ce prezintă convulsii febrile

Convulsii febrile complexe
Semne meningiene pozitive
Alterarea conștienței pe o durată mai mare de 1 oră de la debut
Fontanela anterioară tensionată
Tahicardia care nu este în corelație cu cifrele febrei
Semnele de afecțiune respiratorie severă: tahipnee, oxigenare redusă, participarea cutiei toracice la respirație

#### Recomandări în culegerea anamnezei:

- Debutul bolii cu febră (acut sau insidios, când anume a început).
- Semnele bolii cu febră la care s-a asociat criza convulsivă (congestie nazală, rinoree, otalgie, cefalee, dureri în gât, polipnee, dureri abdominale, vomă, diaree (scaune mucopurulente, cu striuri de sânge).
- Debutul crizei convulsive.
- Durata crizei convulsive.
- Descrierea crizei convulsive (tip, localizare).
- Asocierea (sau nu) cu pierderea de conștiență.
- Prezența/absența fenomenului de urinare spontană.
- Mușcarea limbii.
- Durata perioadei postcritice.
- Deficitul motor tranzitor sau permanent (paralizia Todd) în perioada postcritică.

- Manifestările neurologice postcritice (copilul este mai „moale”, nereceptiv la joacă).
- Repetarea crizei convulsive în aceeași zi.
- Evidențierea factorilor de risc pentru recurența crizei convulsive: vârstă mică de debut; un istoric de CF la rudele de gradul I; durată scurtă a febrei înainte de prima criză convulsivă; febră relativ joasă în momentul crizei convulsive inițiale; un posibil istoric familial de convulsii afebrile.
- Bolile cronice în antecedente.
- Infecțiile recurente în antecedente.
- Crizele convulsive anterioare.
- Antecedentele de suferință pre- intra- și postnatală (hipoxie, traumatism obstetrical etc.) [1, 14].

#### Criterii de diagnostic:

- Prezența febrei, peste 38,5°C;
- Manifestări motorii: tonice, clonice, tonico-clonice, mioclonice;
- Modificări respiratorii, apnee sau respirație neregulată, zgomotoasă;
- Cianoză centrală;
- Pierderea stării de conștiență;
- Comă postcritică;
- Durata variabilă : zeci de secunde – zeci de minute.

#### Examen obiectiv:

- Intensitatea febrei;
- Senzoriul (obnubilare, precomă, comă);
- Semne de iritație meningeală;
- Starea de tensiune a fontanelii;
- Semne neurologice de focar (deficit motor unilateral);
- Leziuni la nivelul extremității cefalice (sugestive pentru traumatism);
- Tahicardie, hipotensiune arterială (sepsis);
- Tahipnee (pneumonie).

**Diagnostic diferențial.** Este necesar de a face un diagnostic diferențial cu următoarele patologii:

- frisonul febril (caracterizat prin mișcări ritmice, oscilatorii fără pierderea conștienței);
- delirul febril (confuzie acută și tranzitorie asociată cu febră mare, EEG: încetinire posterioară în banda de frecvență delta timp de câteva zile);
- sincopa febrilă (poate fi declanșată de febră, frică, emoție, patologia cardiacă);
- spasmul hohotului de plâns (apare între 1-3 ani, se manifestă prin apnee, cianoză, hipertonie declanșate de plâns; poate fi însoțit și de convulsie tonico-clonică);
- convulsii reflexe anoxice (copiii devin dintr-o dată cianotici datorită unor evenimente dureroase sau șocuri);
- atacuri de reținere a respirației (copiii își rețin voluntar respirația și pot pierde treptat conștiența),
- intoxicații (cu organofosforice);
- deficit de electroliți (deshidratați), tetanie rahitogenă (primăvara, însoțite de alte semne de rahitism);
- sindromul Sandifer (opistonus cauzat de reflux gastroesofaringian);
- vertij paroxizmal benign;

- infecțiile SNC: meningită, encefalită, abces cerebral (uneori dificil de diagnosticat, deoarece 40% din cazuri nu au semne meningeale);
- epilepsia genetică cu accese febrile plus (GEFS+);
- status epilepticus refractar;
- epilepsiile asociate cu infecțiile febrile (FIRES);
- evoluția sindromului epileptic din cadrul epilepsiei: febra declanșează episoade de convulsii [6,23].

Sindromul GEFS+ este un sindrom cu transmitere autozomal dominantă cu cel puțin șase fenotipuri, determinate de mutații în genele respective (SCN1A, SCN2A, SCN1B și GABRG2). În comparație cu accesele febrile simple sindromul GEFS + poate fi întâlnit și după vârsta de 6 ani, fiind asociat și de accese mioclonice, atonice sau absențe. Sindromul FIRES se dezvoltă în contextul unei infecții febrile care debutează între 24 ore – 2 săptămâni, de obicei, până la debutul statusului epileptic refractar, fără limită de vârstă. Este dificil de diferențiat primul acces febril de accesele din cadrul unei epilepsii la debut, sau de sindroamele GEFS +, FIRES, care necesită să fie evaluate în timp, la fel prin efectuarea profilului genetic[1,14].

**Evaluarea diagnosticului.** În caz de convulsii febrile simple fără modificări clinice nu sunt necesare investigații de laborator. Analizele biochimice pentru evaluarea nivelului de glucoză, electroliți, uree, calciu, fosfor și magneziu, de obicei nu sunt necesare în evaluarea pacientului cu CF complexe, fiind importante doar când copilul a manifestat semne de deshidratare și edem. Glicemia și electrolitemia (Ca, Mg) – la convulsii prelungite și somnolență postcritică [19]. Examenul de laborator trebuie să fie individualizat, ghidat de istoric și rezultatele examenului fizic. Este necesar de efectuat analiza generală a sângelui, pentru a determina originea febrei. De asemenea este necesară analiza generală a urinei, dacă nu se cunoaște cu certitudine originea febrei. Efectuarea puncției lombare (PL) este recomandată la copiii mai mici de 12 luni (Academia Americană de Pediatrie), în special la copiii care nu au fost vaccinați de Hib sau *Streptococcus pneumoniae*[1, 5]. Puncția trebuie efectuată și în caz de prezență a semnelor meningiene și în status epilepticus febril. Pleocitoza, nivelul scăzut al glucozei și nivelul crescut al proteinei în LCR sunt specifice pentru meningite, necesitând izolarea și identificarea culturii. Astfel, examenul LCR este indicat în următoarele situații: (1) la sugar (la copii < 6 luni – obligatorie) în caz de prim episod de CF; (2) la copil > 1 an (la copii < 18 luni recomandabil), dacă sunt prezente semne de iritație meningiană sau când există cea mai mică suspiciune de meningită. LCR poate fi normală la debutul unei meningite bacteriene, se recomandă ± repetarea PL. Contraindicații relative pentru PL: simptome de șoc septic; diagnostic clinic de meningită invazivă cu erupții hemoragice; presiunea intracraniană (PIC) ridicată cu edem – tumefierea creierului; simptome neurologice de focar în fosa posterioară a creierului [5].

Nu se observă modificări specifice pe EEG și această

examinare este limitată pentru predicția recurenței acceselor febrile. EEG de rutină nu este necesară pentru evaluarea unui copil cu CF simple. EEG trebuie efectuată la copiii cu CF complexe, status epilepticus la debut, sau în cadrul asocierii CF cu cele afebrile, la prezența unui deficit neurologic postcritic prelungit, anomalii neurologice anterioare. Reviul Cochrane din 2017 nu a demonstrat careva trialuri clinice randomizate care ar indica necesitatea efectuării EEG în cadrul acceselor febrile complexe și distanța la care aceasta trebuie efectuată. Traseul EEG poate să prezinte: (1) Anomalii lente, focale, ce indică o afecțiune focală, acută (encefalită, infarct cerebral, tumoare cerebrală, stare postictus); (2) Anomalii lente, generalizate, ce indică un proces difuz (encefalită, edem cerebral, anomalie cerebrală persistentă, stare postictus); (3) Vârfuri localizate, ce indică o localizare probabilă a activității convulsivante; (4) Descărcări vârf-undă, ce se consideră epileptogene; (5) Anomalii paroxistice, care sunt mai specifice copiilor cu CF complexe[1, 14].

**NSG transfontanelară,** CT cerebrală și RMN cerebrală nu sunt examenele de rutină pentru accesele febrile, dar pot fi ulterior de ajutor. Acestea trebuie efectuate la asocierea semnelor de focar, la un deficit neurologic postcritic prelungit și a semnelor de creștere a PIC, anomalii neurologice anterioare, CF complexe, SE [5,11].

Alte investigații: radiografia simplă de craniu, oftalmoscopia, examene biologice (hemogramă, glicemie, calcemie, magnezemie), coprocultura (debut de diaree), screeningul toxicologic (plumbul, aspirina, antidepresive triciclice etc.) examenul ecografic al organelor interne (la pacienții cu boli concomitente), consultațiile specialiștilor din alte domenii[14, 23].

#### **Semne de alarmă în CF:**

- copilul prezintă acces convulsiv prelungit;
- copilul prezintă CF complexă;
- copilul are semne neurologice reziduale (de exemplu, pareza lui Todd);
- o infecție gravă este suspectată (se observă semne meningeale: semnul Kernig pozitiv și / sau un semn pozitiv Brudzinski și / sau rigiditate la nivelul gâtului);
- nivel modificat al stării de conștiință pentru mai mult de o oră după întreruperea CF;
- sursa de infecție nu este determinată în mod clar;
- evoluează erupții cutanate stabile la un copil grav;
- bombarea fontanelei anterioare;
- tahicardia este disproporționată de temperatura corpului sau tahicardie care persistă chiar și după normalizarea temperaturii corporale;
- semne de suferință respiratorie moderată până la severă, cum ar fi tahipneea, obstrucția, saturația scăzută a oxigenului (<92% în aer) și recesiuni ale peretelui toracic;
- vârsta copilului este mai mică de 18 luni;
- există un risc de recurență;
- părinții sau îngrijitorii nu sunt în măsură să furnizeze o monitorizare regulată la scurt timp după FS[23].

**Complicații.** CF pot fi extrem de înspăimântătoare și traumatizante emoțional pentru părinți. Aceștia își pot crea impresia că copilul poate deceda în timpul accesului și afectarea cerebrală este inevitabilă. De asemenea, aceștia pot avea temeri despre riscul dezvoltării epilepsiei după accesele febrile. Riscul de dezvoltare a epilepsiei ar fi de 1% pentru CF simple, comparativ cu incidența în populația generală de 0,5%. Riscul de dezvoltare a epilepsiei în cazul CF complexe este în jur de 4-6%, fiind în corelație cu numărul acestora. Alți factori de risc sunt: durata scurtă a febrei (<1 oră) înainte de apariția accesului, apariția convulsiilor până la vârsta de 1 an sau după 3 ani, CF multiple, o dezvoltare neuropsihică compromisă, anamneza eredocolaterală agravată, modificări epileptiforme la EEG[1, 14].

Encefalopatia este o complicație rară a acceselor febrile. Ultimele studii arată că mutațiile în canalele de sodiu SCN1A și SCN2A pot duce la o predispunere către accese convulsive severe.

În cadrul frecvenței crescute a acceselor convulsive se pot determina modificări în circuitele neuronale hipocampale și scleroză temporală mesială. De asemenea, ele mai pot cauza o afectare a maturației substanței albe, cu reorganizarea neuroplasticității și microstructurale[23].

Copiii cu CF nu vor avea în viitor probleme cognitive sau careva deficite neurologice. Un studiu populațional de cohortă efectuat în Rotterdam a demonstrat că nu există vreo asociere dintre CF și riscul de dezvoltare a problemelor cognitive. În cazul CF recurente, frecvente s-a demonstrat o asociere cu întârzierea achizițiilor de dezvoltare a vorbirii (OR 3,22, 95%CI). Într-un studiu din Suedia pe un lot de 27092 copii a fost depistată o asociere dintre tulburările de spectru autistic, unele dificultăți de învățare, deficitul de atenție cu hiperactivitate și accesele convulsive febrile cu frecvență crescută ( $p < 0,001$ ) [1, 14].

După unele studii, CF pot crește riscul dezvoltării sindromului Tourette. Astfel, un studiu retrospectiv de 1586 pacienți, efectuat în Taiwan, a demonstrat o incidență sporită a acestui sindrom în cohorta pacienților cu CF (28,5 versus 13,9 la 10000 persoane pe an).

Copiii cu CF au un risc crescut pentru patologii atopice, ca rinita alergică și astmul bronșic. De asemenea, a fost demonstrată o prevalență sporită a hiperglicemiei de stres la copiii cu CF. Foarte rar CF se pot asocia cu edem pulmonar.

**Prognostic.** Este de obicei favorabil. Fiind un sindrom dependent de vârstă, el dispare după vârsta de 6 ani. Aproximativ o treime din copiii care au suportat o CF, pot avea o recurență pe parcursul copilăriei, iar mai puțin de 10% vor avea mai mult de 3 recurențe. Tendința de repetare a crizelor ar fi în 75 % cazuri în primul an după primul acces febril și 90 % – în primii doi ani. Factorii de risc pentru recurență sunt: antecedentele familiale pozitive pentru CF (CF și epilepsie la rudele de gradul I), o

primă CF înainte de vârsta de 18 luni, apariția primului episod de CF la distanță mai puțin de o oră după începerea febrei, CF la o temperatură a corpului mai mică de 38° C, maladii febrile frecvente, mai multe accese febrile pe parcursul aceleiași infecții, CF complexe, retenție în dezvoltarea psihomotorie. Accesele convulsive se vor repeta la 4% dintre copiii care nu au factori de risc, și până la 80% dintre copiii cu factori de risc descriși anterior. Clinicienii și părinții / îngrijitorii sunt deseori preocupați de reapariția CF, în special cu privire la riscul declanșării epilepsiei. CF simple pot crește ușor riscul de apariție a epilepsiei, dar nu au efecte adverse asupra comportamentului, performanțelor școlare sau neurocogniției. Riscul de a dezvolta epilepsie este crescut în continuare la copiii cu antecedente de CF complexe. Este important să se cunoască factorii de risc pentru reapariția FS pentru a consilia părinții sau îngrijitorii copilului și pentru a administra antiepileptice de salvare a copiilor cu risc crescut de recurență [17, 24].

**Conduita pacientului.** Tratamentul de urgență al acceselor include Lorazepam i/v 0,05-0,1 mg/kg sau Diazepam 0,1-0,2 mg/kg. Reviul Cochrane din 2018 a demonstrat faptul că Lorazepamul are aceeași eficacitate ca și Diazepamul în stoparea acceselor convulsive tonico-clonice acute (RP 1.04, 95% IC) și ambele medicamente au aceeași rată de depresie respiratorie. Într-un studiu dublu-orb randomizat pe un lot de 273 copii cu status epilepticus, 140 dintre ei au fost tratați cu 0,2 mg/kg Diazepam și 133 copii cu Lorazepam 0,1 mg/kg. Stoparea statusului epileptic după 10 min a fost apreciată la 101 din 140 de copii (72,1 %) în grupul copiilor care au luat Diazepam și la 97 din 133 copii (72,9%) care au primit Lorazepam. Când calea de administrare intravenoasă nu este accesibilă, Diazepamul poate fi administrat i/rectal 0,5 mg/kg, per os 0,5 mg/kg sau intranasal 0,2 mg/kg, iar Midazolamul poate fi administrat pe cale bucal 0,2 mg/kg, sau nazal 0,2 mg/kg [1, 14, 17, 24].

Statusul epileptic febril rareori poate fi oprit de sine stătător și, de obicei, este nevoie de câteva remedii antiepileptice pentru stoparea acestuia. Tratamentul inițial constă în administrarea de Diazepam 0,2 mg/kg sau Lorazepam 0,1 mg/kg i/v. În cazul când convulsiile continuă, peste 5 min se mai repetă aceeași doză i/v. În continuare, dacă accesele continuă, se administrează Fenobarbital 20 mg/kg sau Fenitoină (Fosfenitoină) 20 mg/kg. Iar dacă convulsiile persistă se mai poate de suplimentat cu o doză de Fenitoină de 5-10 mg/kg. O altă opțiune ar fi administrarea de acid valproic câte 20-40 mg/kg sau Leviteracetam 20-60 mg/kg i/v [1, 14, 17, 24].

Părinții trebuie să fie instruiți despre natura benignă a acceselor și despre faptul că acestea reprezintă un fenomen dependent de vârstă. Majoritatea copiilor cu CF nu necesită spitalizare. Spitalizarea este recomandată numai la copiii cu infecții severe și a celor cu accese focale, ori prelungite [1].

Tabelul 3. Tratatamentul medicamentos obișnuit al copilului cu CF la UPU

Preparat	Doze	Administrare	Frecvență	Doza maximă	Când se utilizează
<b>Paracetamol</b>	15 mg / kg	Administrare orală, rectală sau intravenos (IV)	La fiecare patru până la șase ore	Cinci în 24 ore	Pentru pirexie la copii cu CF
<b>Ibuprofen</b>	5-10 mg / kg	Orală	La fiecare șase până la opt ore	Patru în decurs de 24 ore	Pentru pirexie la copii cu CF, cu excepția cazului în care aceștia sunt deshidratați
<b>Diazepam</b>	0,25 mg / kg 0,5 mg / kg	IV sau intraosos Rectal	O a doua doză poate fi administrată la zece minute după prima	Doar două doze de benzo-diazepine trebuie utilizate indiferent de agentul selectat și dacă sunt administrate singure sau în combinație	Pentru un copil cu convulsii active a cărui crize au durat mai mult de cinci minute
<b>Lorazepam</b>	0,1 mg / kg	IV	O a doua doză poate fi administrată la 10 minute după prima doză	Doar două doze trebuie utilizate	Pentru un copil cu convulsii active, dacă criza a durat mai mult de cinci minute
<b>Midazolam</b>	0,15-0,2 mg / kg	IV	O a doua doză poate fi administrată la 10 minute după prima doză	Doar două doze trebuie utilizate	Pentru un copil cu convulsii active a cărui crize au durat mai mult de cinci minute
<b>0,9% soluție de clorură de sodiu</b>	20 ml / kg	IV	În timpul resuscitării	Mai mult de două doze sunt rareori necesare	La copiii cu șoc, de exemplu, în boala febrilă datorată gastroenteritei

**Prevenția.** Reviul Cochrane din 2017 arată că administrarea zilnică de acid valproic în doză de 10-15 mg/kg sau Fenobarbital 5-8 mg/kg pentru copiii mai mici de 2 ani și 3-5 mg/kg pentru copiii mai mari de 2 ani poate fi eficace în prevenirea recurențelor [1, 14]. Reacțiile adverse ale medicației antiepileptice au fost remarcate în 30-40% cazuri la pacienții cu terapie antiepileptică cronică. Printre reacțiile adverse ale acidului valproic au fost remarcate: cefalee, nervozitate, insomnie, alopecie, toxicitate renală, pancreatită, dereglări gastrointestinale, trombocitopenie și hepatotoxicitate. Efectele adverse ale Fenobarbitalului au fost următoarele: vertij, tulburări ale apetitului, greață, vomă, tulburări de somn, deficit de atenție cu hiperactivitate [24]. Astfel, reacțiile adverse ale Fenobarbitalului și acidului valproic depășesc beneficiul acestora. Reieșind din cele expuse mai sus, printr-un consens, s-a decis că profilaxia continuă cu remedii antiepileptice nu este recomandată în cazul copiilor cu CF. De asemenea, se consideră că utilizarea continuă a acestora nu ar reduce riscul de apariție a epilepsiei.

Un trial clinic randomizat pe un lot de 145 copii care au avut drept scop compararea eficacității tratamentului continuu cu Fenobarbital și a administrării intermitente de Diazepam pe parcursul puseului febril, a dovedit o rată de recurență de 23% în cazul administrării Fenobarbitalului și de 15% la administrarea Diazepamului [17]. Efectele adverse au fost mai rar întâlnite în cazul terapiei intermitente cu Diazepam și au fost următoarele: somnolență, ataxie, iritabilitate, depresie respiratorie. Acestea pot masca simptomele unei infecții intracraniene (de ex.: meningita). Au fost efectuate unele studii privind administrarea intermitentă de Clobazam și Leviteracetam

pentru prevenirea acceselor febrile. Consensul prezent nu recomandă administrarea de rutină a tratamentului intermitent anticonvulsivant. El poate fi recomandat în cazurile anxietății mari a părinților privind recurența acceselor febrile, a acceselor convulsive prelungite sau multiple și a celor cu risc mare de recurență [14].

Studiile controlate privind administrarea unor remedii antipiretice pe parcursul maladiei febrile au dovedit ineficacitatea acestora în prevenirea apariției CF. Un studiu a evaluat remediile antipiretice (acetaminofen, ibuprofen și diclofenac) sub aspectul eficienței lor [24]. S-a constatat că nu este nici o diferență statistic semnificativă între grupul de studiu și lotul de control (RP 0,9, 95% IC) în privința prevenirii apariției CF. De asemenea, nu este nici o evidență privind eficacitatea remediilor fizice de diminuare a febrei pentru repetarea CF.

**Concluzii.** CF sunt cele mai frecvente tipuri de convulsii întâlnite în populația pediatrică, fiind diagnosticate la 2-5% de copii cu vârstele între 6 luni – 5 ani. Parte a CF sunt simple (până la 95%) și doar un număr mic dintre acestea sunt complexe. Majoritatea copiilor au un prognostic excelent, deoarece CF mai des sunt benigne. Totuși un număr redus de copii dezvoltă probleme de sănătate pe termen lung, din cauză că CF complexe au un risc mai mare de recurență și de dezvoltare a epilepsiei. Aproximativ 1/3 din copiii care au avut o CF manifestă o recurență a acceselor pe parcursul copilăriei. CF este un fenomen dependent de vârstă, care dispare după 6 ani, în mod tipic. Diagnosticul CF este clinic și este important în astfel de cazuri să excludem infecțiile intracraniene, în special după o CF complexă. Conduita pacientului constă

în controlul simptomelor și tratarea cauzei febrei. Părinții și îngrijitorii trebuie să fie bine informați de către specialiștii din domeniul sănătății cu privire la conduita copilului și prognosticul CF. Pentru a evita abuzul de teste diagnostice și tratamente, pediatrii și neurologii ar trebui să cunoască bine conduita copilului cu CF[1, 14].

### Bibliografie

1. American Academy of Pediatrics. Febrile Seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure, Subcommittee on Febrile Seizures, Pediatrics 2011;127:389, DOI: 10.1542/peds.2010-3318.
2. Berzosa López R, Ramos Fernández JM, Martínez Antón J, et al. Complex febrile seizures: study of the associated pathology and practical use of complementary tests. *Anales de Pediatría*. 2014; 80(6):365–369.
3. Camfield P, Camfield C. Are febrile seizures an indication for intermittent benzodiazepine treatment, and if so, in which cases? *Epileptic Disorders*. 2014; 16(1):S84–S88.
4. Caraballo RH, Reyes G, Avaria MFL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*. 2013; 22(7):553–559.
5. Casasoprana A, Hachon Le Camus C, Claudet I, et al. Value of lumbar puncture after a first febrile seizure in children aged less than 18 months. A retrospective study of 157 cases. *Archives de Pédiatrie*. 2013; 20(6):594–600.
6. Chung S. Febrile seizures. *Korean Journal of Pediatrics*. 2014; 57(9):384–395.
7. Eckhaus J, Lawrence KM, Helbig I, et al. Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes: a twin study. *Epilepsy Research*. 2013; 105(1-2):103–109.
8. Hartmann C, von Spiczak S, Suls A, et al. Investigating the genetic basis of fever-associated syndromic epilepsies using copy number variation analysis. *Epilepsia*. 2015; 56(3):e26–e32.
9. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Annals of Neurology*. 2014; 75(2):178–185.
10. Lim BC, Hwang H, Kim H, et al. Epilepsy phenotype associated with a chromosome 2q24.3 deletion involving SCN1A: migrating partial seizures of infancy or atypical dravet syndrome? *Epilepsy Research*. 2015; 109(1):34–39.
11. Manfredini R, Vergine G, Boari B, et al. Circadian and seasonal variation of first febrile seizures. *Journal of Pediatrics*. 2004; 145(6):838–839.
12. Mittal R. Recent advances in febrile seizures. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2014; 81(9):909–916.
13. Mulley JC, Hodgson B, McMahon JM, et al. Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2013; 54(9):e122–e126.
14. Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev*. 2017 Jan;39(1):2–9. doi: 10.1016/j.braindev.2016.06.003. Epub 2016 Sep 6.
15. Nishiyama M, Nagase H, Tanaka T, et al. Demographics and outcomes of patients with pediatric febrile convulsive status epilepticus. *Pediatric Neurology*. 2015; 52(5):499–503.
16. Puranam RS, He XP, Yao L, et al. Disruption of Fgf13 causes synaptic excitatory-inhibitory imbalance and genetic epilepsy and febrile seizures plus. *The Journal of Neuroscience*. 2015; 35(23):8866–8881.
17. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, et al. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2014; 55(3):388–395.
18. Shrestha D, Dhakal AK, Shakya H, et al. Clinical characteristics of children with febrile seizure. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2014; 12(28):162–166.
19. Sisodiya S. Feverish prospects for seizure genetics. *Nature Genetics*. 2014; 46(12):1255–1256.
20. Tartof SY, Tseng HF, Liu I-LA, et al. Inpatient admission for febrile seizure and subsequent outcomes do not differ in children with vaccine-associated versus non-vaccine associated febrile seizures. *Vaccine*. 2014; 32(48):6408–6414.
21. Tsuge M., Oka T., Yamashita N., et al. Gene expression analysis in children with complex seizures due to influenza A(H1N1)pdm09 or rotavirus gastroenteritis. *Journal of NeuroVirology*. 2014;20(1):73–84.
22. Zhang T, Ma J, Gan X, Xiao N. Are afebrile seizures associated with minor infections a single seizure category? A hospital-based prospective cohort study on outcomes of first afebrile seizure in early childhood. *Epilepsia*. 2014; 55(7):1001–1008.
23. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Review Management of Pediatric Febrile Seizures International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018, 15, 2232; doi:10.3390/ijerph15102232
24. Pavone P, Marino S, Domenica Marino S, Falsaperla R. Management of Childhood Seizure in Pediatric Emergency Department. *Annals of Epilepsy and Seizures*, Research Article Published: 15 Feb, 2018. Remedy Publications LLC. 2018, V 1, Issue 1, Article 10021.
25. Emergency Medicine cases. Bringing you Canada's brightest minds in Emergency Medicine. Episode 73 Emergency Management of Pediatric Seizures, 2015. <https://emergencymedicinecases.com/emergency-management-of-pediatric-seizures/>
26. Nooruddin R Tejani. Febrile Seizures Treatment & Management. *Drugs & Diseases. Emergency Medicine*. Updated: Dec 11, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/801500-treatment>
27. Alexander KC Leung, Kam Lun Hon, Theresa NH Leung. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context*. 2018; 7: 212536. Published online 2018 Jul 16. doi: 10.7573/dic.212536