

CONVULSIILE COPILULUI: ACTUALITĂȚI

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Convulsiile sunt cele mai comune entități/afecțiuni neurologice. 4% până la 10% dintre copii prezintă cel puțin o criză convulsivă în primii 16 ani de viață. Incidența convulsiilor este mai mare la copiii sub vârsta de 3 ani, urmată apoi de o scădere a frecvenței la copilul mare. Studiile epidemiologice estimează că aproximativ 150.000 de copii vor face o criză convulsivă neprovocată în fiecare an și din aceștia 30.000 vor dezvolta epilepsie. Articolul trece în revistă: etiologia, aspectele clinice, diagnosticul pozitiv, diagnosticul diferențial cu o serie de paroxisme nonconvulsivante [entități cu modificarea/alterarea conștienței; paroxisme survenite în somn; tulburări psihologice], managementul (în stările de rău epileptic, tratamentul de lungă durată). În încheiere sunt prezentate considerații speciale asupra convulsiilor neonatale și convulsiilor febrile.

Cuvinte cheie: Convulsiile; date epidemiologice; etiologie; clasificare; diagnostic; diagnostic diferențial; tratament (al stării de rău epileptic; tratament de lungă durată); considerații speciale (convulsiile neonatale; convulsiile febrile); copil

ABSTRACT

Seizures in children

This article describes: incidence; etiology; epidemiologic studies; types of seizures; differential diagnosis; history and physical examination; diagnostic approach (laboratory testing, neuroimaging, electroencephalography); management (in status epilepticus and long-term treatment); disposition; special considerations (neonatal seizures, febrile seizures)

Key words: Seizures; children

I. DATE GENERALE: INCIDENȚĂ, DEFINIȚIE

Convulsiile sunt cele mai frecvente manifestări neurologice întâlnite la copil; se estimează că 4% până la 10% dintre copii, prezintă cel puțin o criză convulsivă în primii 16 ani de viață (Mc Abee și Wark, 2000). Incidența cea mai crescută este întâlnită la copiii sub vârsta de 3 ani, urmată apoi de o scădere a frecvenței la copilul mare (Vining, 1994). Studiile epidemiologice evidențiază că aproximativ 150.000 de copii vor prezenta pentru prima dată o criză convulsivă, în fiecare an, și din aceștia 30.000 vor dezvolta ulterior epilepsie (Mc Abee și Wark, 2000).

O criză convulsivă se definește ca o „alterare“ involuntară, tranzitorie a conștienței, comportamentului, activității motorii, senzațiilor sau funcției vegetative/autonome cauzate de o excesivă frecvență și hipsincronie a „descărcărilor“ cu punct de plecare un grup de neuroni cerebrali. Perioada postcritică urmează, de obicei, după cele mai multe convulsii; durata perioadei postcritice este, în general, proporțională cu durata activității convulsivante. Epilepsia se prezintă ca o stare de susceptibilitate la convulsii recurente. Definiția clinică a stării de rău epileptic se traduce printr-o continuă sau recurentă activitate convulsivantă, fără revenirea conștienței, cu durata de peste 30 minute.

În cursul unei crize convulsive, fluxul sanguin cerebral, consumul de oxigen și glucoză și producția de dioxid de carbon și acid lactic cresc. Manifestările

sistemice includ tahicardia, hipertensiunea arterială, hiperglicemia și hipoxemia. Convulsiile de durată scurtă produc rar efecte tardive asupra creierului. Convulsiile prelungite pot produce, totuși, acidoză lactică, rabdomioliză, hiperkalemie, hipertemie și hipoglicemie, toate acestea putând fi asociate cu leziuni neurologice permanente. Menținerea permeabilității căilor aeriene și terapia convulsiilor sunt prioritățile inițiale la acești pacienți în cursul crizelor convulsive.

II. CLASIFICAREA CONVULSIILOR

Convulsiile sunt clasificate în: crize generalizate și parțiale. *Crizele generalizate* sunt asociate cu implicarea ambelor emisfere cerebrale. Ele pot fi convulsivante, cu activitate motorie proeminentă sau nonconvulsivante. Implicarea motorie, când este prezentă, este de obicei bilaterală. Convulsiile generalizate pot, de asemenea, să se însoțească de o alterare a nivelului conștienței. Tipurile de convulsii generalizate includ: crizele tonico-clonice (*grand mal*), tonice, clonice, mioclonice, atonico-akinetice (*drop attacks*) și absențele (*petit mal*). Convulsiile tonico-clonice generalizate sunt cele mai frecvente tipuri de crize convulsive la copil. Cel mai frecvent, convulsiile tonico-clonice au un debut brusc, deși un mic procent de copii pot prezenta o aură motorie sau senzorială. În cursul fazei tonice inițiale, copilul devine palid, cu pupilele dilatate, devierea globilor oculari, cu o contractură musculară susținută și rigiditate progresivă. Incontinența urinară

sau intestinală este comună. Apar apoi mișcări clonice ce constau în „descărcări”/smucituri ritmice și spasme ale extremităților. Starea conștienței este, de obicei, afectată în cursul crizei și se menține astfel o perioadă variabilă de timp după ce criza a încetat.

Convulsiile mioclonice sunt caracterizate printr-o abruptă cădere a capului cu flexia brațelor și pot să survină de mai multe sute de ori zilnic.

Convulsiile atone sunt caracterizate printr-o bruscă pierdere a tonusului muscular și a conștienței.

Absențele tipice (simple) sunt crize neobișnuite ce apar înainte de vârsta de 5 ani și se caracterizează printr-o bruscă încetare a activității motorii, o scurtă pierdere a conștienței și de o „stare” inexpresivă. Pot fi prezente „bătăi” (*flickering*) ale pleoapelor. Episodul durează mai puțin de 30 de secunde și nu se asociază cu o fază postcritică.

Absențele atipice (complexe) sunt de obicei asociate cu mioclonii ale feței sau extremităților și cu alterarea nivelului conștienței (Vining, 1994; Shneker și colab, 2003).

Convulsiile parțiale pot fi *simple*, neînsoțite de pierderea conștienței sau *complexe*, cu alterarea statusului mental. Ambele (convulsiile parțiale simple și complexe) pot evolua secundar la generalizare până la aproximativ 30% din copii. Convulsiile parțiale simple sunt asociate, de obicei, cu activitate motorie anormală, cu un „pattern” cu localizare la mâini sau față. Deși convulsiile parțiale simple sunt asociate cel mai frecvent cu anomalii motorii, pot fi văzute uneori și manifestări senzoriale, vegetative și psihice.

Convulsiile parțiale complexe (convulsiile de lob temporal) sunt caracterizate prin „modificări” de percepție și senzație, cu asociere a alterării conștienței (Shneker și colab, 2003). Convulsiile tind să afecteze ochii (privire „uluită”), gura (plescăit al buzelor), faciesul (aspect nostim, ciudat), abdomenul (grețuri și vărsături) (McAbee și Wark, 2000).

Există și alte sindroame convulsivante specifice, ce pot să fie întâlnite în perioada copilăriei.

Sindromul Lennox-Gastaut are un debut între vârsta de 3 și 5 ani și se caracterizează prin convulsii mixte intractabile, cu o combinație de convulsii tonice, mioclonice, atone și absențe. Mulți din acești copii au în asociere retard mental și probleme severe comportamentale. EEG evidențiază un *pattern* tradus prin vârfuri de înalt voltaj, lente, neregulate (Vining, 1994; Shneker și colab, 2003). Deși o serie de MAE (medicamente antiepileptice) au fost utilizate pentru terapia acestui sindrom, *managementul* este încă foarte dificil. Acidul valproic este MAE cel mai comun utilizat; totuși, o serie de alte MAE (felbamat, topiramat, lamotrigine și zonisamid) au fost folosite ca terapie adăugată/asociată (Trevathan, 2002; Jarras și colab,

2003). Dieta cetogenă a fost, de asemenea, utilizată, ca terapie asociată cu unele succese la acești copii (Vining și colab, 1998).

Epilepsia rolandică benignă, întâlnită la copii între 3 și 13 ani, afecțiune genetică cu „trăsătură” autozomal dominantă, se caracterizează prin convulsii în cursul nopții, în somn. Faza inițială a crizei rolandice implică o activitate clonică a feței, ce include grimasele și vocalizele, care frecvent trezesc copilul din somn. EEG este importantă în evaluarea acestor entități, deoarece se constată prezența unui „pattern” caracteristic perisilvian, tradus prin vârfuri centro-temporale. În afară de situația când convulsiile sunt frecvente, nici o terapie nu este necesară deoarece pacienții, de obicei, vor „depăși” aceste crize în perioada precoce a vârstei adulte. Carbamazepina a fost utilizată cu succes în tratamentul convulsiilor rolandice frecvente (McAbee și colab, 2000; Vining și colab, 1994; Shneker și colab, 2003; Jarras și colab, 2003).

Epilepsia mioclonică juvenilă (descrisă de Janz) se caracterizează printr-o „trăsătură” autozomal dominantă, ce se manifestă în perioada inițială a adolescenței (debut între 12 și 18 ani) prin crize mioclonice tipice la trezirea din somn, dar poate, de asemenea, să se asocieze cu convulsii tonico-clonice (la 80%) sau absențe (la 25%). Factorii tipic provocatori includ *stress*-ul, alcoolul, modificările hormonale, „lipsa” somnului. EEG este utilă în stabilirea diagnosticului deoarece un „pattern” tradus prin descărcări de vârfuri rapide și vârfuri unde poate fi evidențiat. Acidul valproic este MAE de alegere, cu opțiuni alternative pentru lamotrigin, topiramat, felbamat și zonisamid (McAbee și colab, 2000; Vining și colab, 1994; Shneker și colab, 2003; Jarras și colab, 2003).

Spasmele infantile (sindromul West) se prezintă tipic la copiii cu vârsta între 4 și 18 luni, cu o predominanță la băieți. Până la 95% din copiii afectați prezintă retard mental, iar rata mortalității este de 20% (Friedman și Sharieff, 2006). Pacienții prezintă contracții bruște ale extremităților capului și trunchiului. „Descărcările” sub formă de spasme (în flexie sau extensie sau mixte) apar adesea în salve repetitive de 5-10. Episoadele apar în serii de mai multe contracții, separate prin perioade de câteva secunde; salvele durează câteva minute (uneori până la 20 de minute) și apar, în mod preferențial, la adormire și la trezire sau în minutele ce urmează trezirii din somn și sunt pluricotidiene. În cursul salvelor comportamentul copilului este variabil: plânsete între spasme, surâs sau comportamentul dintr-o „absență”.

Spasmele pot fi simetrice sau asimetrice. Aproximativ 25% din pacienți au scleroză tuberoasă (Friedman și Sharieff, 2006). EEG evidențiază clasicul „pattern” de hipsaritmie (dezorganizare a traseului

EEG tradusă prin unde delta bilaterale și simetrice și vârfuri, ample și neregulate, cu durată și localizare variabile, apărând uneori ca focale, alteori multifocale sau generalizate) (Plouin Perrine și colab – L'EEG en pédiatrie, Paris, John Libbey, 2005).

Tratamentul cu ACTH (hormon adrenocorticotrop) și prednison a fost utilizat cu unele succese (Jarrar și colab, 2003; Cossette și colab, 1999). Acidul valproic, topiramatul, lamotrigininul, vigabatrinul și zonisamidul s-au demonstrat în unele cazuri ca eficiente (Trevathan, 2002; Jarras și colab, 2003; Elterman și colab, 2001; Marks și colab, 1998).

III. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

O convulsie reprezintă un simptom clinic al unui proces patologic de bază ce are multe cauze posibile (tabelul 1).

Tabelul 1

Cauzele convulsiilor (după Friedman și Sharieff, 2006)

Cauze infecțioase

- Convulsiile febrile
- Meningita
- Encefalita
- Abcesul cerebral
- Neurocisticercoza

Cauze neurologice sau legate de procesul de dezvoltare

- „Injurii” cerebrale
- Anomalii congenitale
- Boli cerebrale degenerative
- Encefalopatia hipoxic-ischemică
- Sindroame neurocutanate
- Malfuncția shunt-ului ventriculo-peritoneal

Cauze metabolice

- Hipocarbia
- Hipocalcemia
- Hipoglicemia
- Hipomagnezemia
- Hipoxia
- Boli genetice de metabolism
- Deficiența de piridoxină (Piridoxino-dependența)

Cauze traumatice sau vasculare

- Contuzia cerebrală
- Accidentele cerebrovasculare
- Copilul abuzat
- Traumatismele craniene
- Hemoragia intracraniană

Cauze toxice

- Alcool, amfetamine, antihistaminice, anticolinergice
- Cocaina, monoxidul de carbon
- Izoniazida
- Plumbul, litium, lindan
- Hipoglicemianta orale, organofosforate
- Phencyclidine, fenotiazine
- Salicilați, simpatomimetice
- Antidepresoare triciclice, teofilină, anestezice topice
- Sevrajul de alcool și de anticonvulsivante

Cauze idiopatice

- Epilepsia idiopatică

Cauze obstetricale

- Eclampsia

Cauze oncologice

Când un copil se prezintă la medicul pediatru pentru o criză convulsivă, trebuie făcut orice efort pentru a determina cauza sa. Este imperativ de a diferenția o criză convulsivă de alte paroxisme nonepileptice care pot mima o activitate convulsivă (tabelul 2).

O descriere detaliată a evenimentului este un factor important în stabilirea cu acuratețe a diagnosticului. Dacă un istoric detaliat nu pare tipic pentru o criză convulsivă, trebuie luată în considerare o altă alternativă în ceea ce privește diagnosticul.

Evenimentele/paroxismele nonepileptice care implică nivelul alterat al conștiinței sunt comune în practica pediatrică (Popescu V, 2005).

Spre deosebire de convulsii în paroxismele nonepileptice nu există fază postcritică, urmare a acestor episoade.

Breath-holding spells (spasmul hohotului de plâns) afectează aproximativ 5% dintre copiii cu vârsta între 6 luni și 5 ani. Semiologia acestei entități este stereotipă și evocatoare (cu unele excepții); aspectul crizei este alarmant, însă benignitatea sa este absolută.

Se disting două forme clinice: forma cu cianoză și forma cu paloare. Criza cianotică debutează cu o fază de plâns în hohote urmată de oprirea respirației, cianoză, rigiditate și adesea „clonii” ale extremităților. Forma palidă a spasmului hohotului de plâns începe cu o durere declanșată de un stimul, urmată de paloare și o scurtă pierdere a conștiinței. În ambele tipuri de *breath-holding spells* revenirea la starea normală anterioară este rapidă și completă.

Sincopa este un episod clinic dominat de pierderea conștiinței, pentru o durată scurtă, consecutivă unei ischemii cerebrale generalizate, dar limitate în timp

Tabelul 2

Afecțiuni pediatriche ce pot în mod eronat să fie etichetate drept convulsii (După Friedman și Sharieff, 2006)

Afecțiuni însoțite de alterarea conștiinței

- Apneea și sincopa
- *Breath-holding spells* (spasmul hohotului de plâns)
- Disritmiile cardiace
- Migrena

Tulburări paroxistice ale mișcării

- Distonia acută
- Mioclonusul benign
- Pseudoconvulsiile
- *Shuddering attacks*
- *Spasmus nutans*
- *Ticuri*

Tulburări ale somnului

- Narcolepsia
- Terori nocturne
- Somnambulism

Tulburări psihologice

- *Attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD)
- Hiperventilația
- Histeria
- Atacurile de panică

Refluxul gastroesofagian (sindromul Sandifer)

(Gastaut și colab, 1956). Principalele elemente clinice care permit recunoașterea unei sincope sunt următoarele: apare totdeauna ziua, cu debut mai puțin brutal, permițând pacientului să se așeze sau să se culce, spre deosebire de criza de convulsii care trânteste bolnavul la pământ, cu posibilitatea unor traumatisme uneori; tabloul clinic este mai puțin dramatic, contractura maxilarelor ca și micțiunile involuntare lipsesc; durata sincopii este scurtă (secunde); revenirea stării de conștiință se constată frecvent. Uneori sincopa este precedată de o stare de *light headedness* (copilul se simte „amețit“, „detașat“, „drogat“).

Pacienții cu *migrenă atipică* au un trecut caracterizat prin cefalee, alterare a conștiinței adesea asociată cu vedere neclară („încețoșată“), amețeli și o pierdere a tonusului postural (Vining, 1994; Shneker și colab, 2003; Barron, 1991).

Manifestările paroxistice motorii implică activitatea motorie anormală ce poate mima convulsiile; cu toate acestea alterarea conștiinței este rară în aceste cazuri. *Ticurile* sunt mișcări involuntare rapide, cu caracter stereotip, ale unui anumit grup muscular, interesând deseori fața (clipit, încruntarea frunții, grimase etc.), alteori segmente (mișcări de ridicare a umerilor, de apucare, gestică stereotipă etc.). Caracterul stereotip al mișcării face ticurile ușor de recunoscut. Etiologia ticurilor este funcțională (anorganică); în marea majoritate a cazurilor se constată un teren nevrotic tradus prin instabilitate motorie și hiperemotivitate; în rare cazuri, ticurile apar la copii cu o structură mentală obsesională, situație în care prognosticul este rezervat.

Maladia ticurilor (Gilles de la Tourette) este o entitate rară, cu debut între 2 și 14 ani, ce afectează predominant sexul masculin (80% din cazuri); boala se caracterizează prin ticuri ce interesează tot corpul, de intensitate crescută, la care se asociază ecolalie, uneori coprolalie. Aproape 50% din pacienți prezintă anomalii neurologice discrete (miotonie, distonie, tulburări de lateralizare).

Shuddering attacks (crizele de „înflorare“) descrise de Vanasse și colab (1976) au aspectul clinic al unor tremurături ce durează câteva secunde însoțite de flexia capului, trunchiului, coatelor și genunchilor, adducția coatelor și genunchilor, fiind comparate cu aspectul unui copil care a fost scos în frig, dezbrăcat. Deși debutul se produce din primele 4-6 luni de viață, aceste „atacuri“ se observă mai des la copiii mai mari. Crizele sunt scurte, dar se pot repeta de peste 100 de ori pe zi. O dată cu creșterea în vârstă acestea se răresc și dispar.

Distonia acută se caracterizează printr-o contracție involuntară susținută a mușchilor gâtului și trunchiului, însoțită de o postură anormală și de grimase faciale.

Reacțiile distonice la copii se observă cel mai frecvent ca efecte adverse la unele medicații (fenotiazine,

butirofenone). În România, relativ frecvente cazuri de intoxicații cu Emetiral la copii produc un sindrom extrapiramidal tradus prin mișcări de tip distonic, coreiform, ce interesează trunchiul, membrele și mai ales gâtul și fața; se notează prezența de: grimase, protruzia limbii, crize oculogire sau deviația conjugată a globilor oculari, opistotonus etc.

Pseudoconvulsiile se prezintă ca o varietate de mișcări paroxistice, ce pot fi cu dificultate diferențiate de o convulsie adevărată; ele sunt observate adesea la copiii care au o rudă cu epilepsie sau la pacienții care prezintă convulsii veritabile.

Monitorizarea video și EEG este un argument diagnostic util, dar elementele cele mai importante pentru stabilirea diagnosticului sunt caracteristicile clinice ale episodului paroxistic. Elementele de diferențiere față de convulsiile veritabile includ persistența lor o perioadă lungă de timp, fără a fi modificate de vreo medicație, exacerbarea prin *stress*, absența pierderii de urină și a fenomenelor postcritice (Holmes și colab, 1980). Comportamentul în cursul episodului paroxistic include frecvent agresivitatea, injuriile, țipetele, plânsul. Este posibil ca declanșarea „atacului paroxistic“ să fie un răspuns la o sugestie din exterior sau după administrarea i.v. de ser fiziologic (Wyllie și colab, 1990). Aceste „atacuri“ sunt de origine psihogenă; la 3 ani după stabilirea diagnosticului, 81% din copii și adolescenți nu mai prezintă pseudoconvulsiile (Wyllie și colab, 1991). O metodă terapeutică de succes este psihoterapia.

Mioclonusul benign este marcat prin autolimitare, mișcările bruște ale extremităților cu aspect de „zguduitură“/„smucitură“ de obicei la adormire.

Spasmus nutans sau *rotator* apare la copilul între 4 și 12 luni și dispare după vârsta de 2-3 ani; se manifestă sub formă de mișcări de legănare ale capului (mișcări scurte de aplecare și rotație) și de mișcări grosolane, ritmice, regulate, nistagmiforme ale globilor oculari. Mișcările, ce au o ritmicitate caracteristică (*de metronom*) încetează în somn și în momentul concentrării atenției. *Spasmus nutans* apare în special iarna la copiii care sunt ținuți mult la întuneric și pare să țină de o tulburare de maturizare a aparatului vestibular; nu se însoțește de manifestări neurologice sau psihice, iar EEG este normală. Tulburarea în somn este inofensivă.

Jactatio capitis nocturna este o stereotipie a sugarului și copilului mic, întâlnită atât la copii normali, dar mai ales la copii retardați psihic, ce se produce la adormire și are un aspect „ceremonios“ evocator. Constă într-o rotire permanentă a capului, cu deplasarea sa când într-o parte când în alta, copilul căutând în acest fel să se lege până adoarme și uneori scoțând un „zumzet“ caracteristic (Popescu V, 2005).

Stereotipiile de veghe („clătina de pagodă“), reprezintă manifestări întâlnite la copiii cu retard mental; copilul apleacă capul tot timpul înainte în ritm lent, manifestând totodată o anumită plăcere. Stereotipia seamănă cu mișcarea ritmică de aplecare a preoților chinezi (de aici denumirea de „clătina de pagodă“).

Spre deosebire de spasmele infantile, pe care uneori le poate sugera, EEG este normală (nu evidențiază aspectul caracteristic de hipsaritmie).

Sindromul Sandifer, prezent la unii copii cu reflux gastroesofagian, se definește prin episoade caracterizate prin anomalii ale posturii (de obicei arcuri ale coloanei, retrocolis și torticolis). Simptomele neurologice dispar după tratamentul medical și/sau chirurgical cu succes al refluxului gastroesofagian.

Unele *evenimente paroxistice nonepileptice* sunt asociate cu somnul și pot fi diferențiate de convulsii prin alterarea caracteristică a comportamentului prezent la acești pacienți. În acest cadru sunt descrise: *pavorul nocturn* (terorile nocturne), *automatismul ambulator nocturn* (*somnambulismul*, *sleepwalking*), *automatismele verbale nocturne* (*somnilochia*, *sleep-talking*), *automatismele masticatorii hipnice* (*bruxismul*, *teethgrinding*), *paraliziile de somn* (*sleep paralysis*), *fenomenul Alice în țara minunilor*, *enurezisul nocturn* (Popescu V, 2005).

Narcolepsia, prezentă la adolescență, se traduce prin nevoia imperioasă de somn, care se instalează subit, în plină activitate (în timpul mersului, la masă etc). Accesul are aspectul somnului normal și durează de la câteva minute până la o jumătate de oră sau peste și se poate repeta de mai multe ori pe zi. Există forme criptogenice și forme simptomatice (encefalitice, traumatice, endocrine, circulatorii, tumorale ...). Adesea, *narcolepsia* se asociază cu *cataplexia* constituind *sindromul Gélineau*; în acest caz, în afara atacurilor de somn se constată pierderea tonusului muscular care se traduce prin apariția bruscă a unei hipotonii musculare generalizate (uneori localizată la un segment), abolirea reflexelor osteotendinoase, diminuarea sau chiar abolirea reflexului fotomotor, inconstant prezența semnului Babinski, cu păstrarea conștienței (Vining, 1994; Shneker și colab, 2003; Popescu V, 2001, 2005).

IV. ANAMNEZA/ISTORICUL ȘI EXAMENUL FIZIC

Obținerea unei anamneze detaliate este esențială în evaluarea unei convulsii datorită multiplelor cauze posibile ale convulsiilor precum și numeroaselor entități ce pot simula o convulsie. Istoricul trebuie focalizat imediat pe ambele situații anterior debutului episodului convulsiv precum și asupra unei complete descrieri a crizei actuale. Informarea necesită includerea duratei,

mișcărilor, manifestărilor oculare, prezenței cianozei, pierderii conștienței, prezenței auri, incontinenței urinare, duratei perioadei postcritice și anomaliilor neurologice focale postconvulsive. În continuare anamneza va obține factorii potențial precipitanți cum ar fi traumatismele, ingestia, imunizările recente, febra sau alte semne sistemice de boală. Terapia la domiciliu pentru orice boală recentă va trebui, de asemenea, determinată. Dacă se cunoaște faptul că pacientul a avut anterior crize convulsive, atunci este important de a ne asigura dacă recenta convulsie a fost diferită de convulsiile anterioare; de asemenea, se va insista asupra frecvenței tipice a convulsiilor la pacientul în cauză, asupra medicației primite anterior și dacă pacientul a fost compliant cu medicația indicată sau dacă o modificare a medicației a fost efectuată recent. Date adiționale din istoric vor include și alte probleme medicale semnificative (boli neurologice, prezența unui shunt ventriculo-peritoneal, retardul în dezvoltare), un istoric de călătorie recentă în străinătate și un istoric familial de convulsii.

O examinare fizică și neurologică minuțioasă trebuie să fie efectuată. Febra este cea mai comună cauză de convulsii la copii (a se vedea: Convulsiile febrile). Craniul trebuie examinat pentru microcefalie, manifestări dismorfice, semne de traumatism și prezența shunt-ului ventriculo-peritoneal. La sugar, măsurarea circumferinței craniene poate fi utilă. O bombare a fontanelii anterioare indică creșterea presiunii intracraniene. Ochii trebuie examinați pentru edem papilar și hemoragii retiniene. Evaluarea regiunii cervicale se va face pentru semnele de iritație meningeală. Prezența hepato-splenomegaliei poate indica o boală metabolică sau o teaurizare glicogenică. Evaluarea tegumentelor pentru leziuni de tipul petelor *café au lait* (neurofibromatoză), adenoamelor sebacee sau petelor acromice (scleroza tuberoasă) și angiomul coroidian sau zone de hemangiomatoză facială (sindromul Sturge-Weber-Krabbe) sunt semnificative.

Prezența de elemente hemoragice (echimoze) pune în discuție suspiciunea unei boli hemoragice sau a unui copil abuzat (Shneker și colab, 2003).

V. EXAMENE PARACLINICE

Teste de laborator

Efectuarea testelor de laborator la un copil cu o convulsie afebrilă trebuie ghidată de anamneză și examenul fizic. Trebuie obținută obligatoriu o glicemie efectuată la patul bolnavului. Nivelul sanguin al MAE, pe care le utilizează copilul cu convulsii, trebuie obținut de la cei care sunt în tratament (Reuter și colab, 2002). Determinarea electroliților serici, a calciului, magneziului, amoniacului, hemogramei și *screening*-ul

toxicologic pot să nu fie necesare la un copil care este alert și a revenit la nivelul de fond funcțional și trebuie să fie bazat pe suspiciunea clinică (Hirtz și colab, 2000). La pacienții care nu prezintă factori de risc identificabili, un istoric și examen fizic, efectuate cu acuratețe, s-a demonstrat că prezintă informații mai valoroase decât o evaluare de laborator (Hirtz și colab, 2003).

Totuși, nou-născuții și sugarii sub vârsta de 6 luni sunt cu un mai mare risc pentru anomalii electrolitice datorate unor anomalii metabolice de bază, în mod specific hiponatremia, care este rezultatul creșterii aportului de apă liberă din formulele de supradiluție (Bui și colab, 2002). Pacienții care au valori anormale ale electroliților sunt mai frecvent cu activitate convulsivantă la prezentarea la medic, au hipotermie (temperaturi sub 36,5°C) sau sunt sub vârsta de 1 lună (Scarfone și colab, 2000). O temperatură sub 36,5°C s-a demonstrat a fi cel mai bun predictor al convulsiilor induse de hiponatremie la sugarii sub vârsta de 6 luni (Farrar și colab, 1995).

Bazați pe aceste rezultate ale diverșilor autori, este rezonabil de a efectua examene paraclinice la pacienții: care prezintă convulsii prelungite; cu vârsta sub 6 luni; cu un istoric de diabet, de tulburări metabolice, de deshidratare sau, din contră, cu aport în exces de apă plată; la pacienții care au nivelul de conștiență alterat.

Puncția lombară de rutină nu este indicată la pacienții alert și orientați în timp și spațiu, după o primă criză convulsivă afebrilă. Puncția lombară trebuie luată în discuție după convulsiile neonatale și trebuie să fie efectuată la pacienții care au o stare mentală alterată, semne de iritație meningeală sau o perioadă postcritică prelungită (Hirtz și colab, 2000).

Examen neuroimagingice

Examenul neuroimagingic nu sunt necesare, în mod tipic, de urgență, la copiii aparent cu stare bună după o primă și neprovocată convulsie afebrilă (Hirtz și colab, 2000). Examenul radiologic obligatoriu la un pacient cu convulsii, în stare de urgență, constă în efectuarea unei CT-scan cerebrale. O CT-scan este indicată în evaluarea acută a pacienților care au: o convulsie focală sau o activitate convulsivantă persistentă; un deficit focal neurologic; un *shunt* ventriculo-peritoneal; o boală neurocutanată (facomatoză); semne de hipertensiune intracraniană; un istoric de traumatism sau de călătorie într-o zonă endemică de cisticercoză. Sunt, de asemenea, candidați pentru efectuarea unei CT-scan cerebrale de urgență pacienții cu boli imunodeficitare (malignități sau infecție cu HIV), stări de hipercoagulabilitate (sickleemia), boli hemoragipare.

Studiul imagingic prin rezonanță magnetică (MRI) este mai sensibil decât cel prin CT-scan cranian, în

cazul necesității detectării unor tumori sau malformații vasculare. Cu toate acestea, MRI nu este totdeauna disponibilă în cazurile de urgență (Shneker și colab, 2003; Reuter și colab, 2002). Imagistica de urgență trebuie efectuată numai la pacienții cu criterii de risc crescut. Pacienții cu risc scăzut pot fi urmăriți în continuare fără efectuarea de urgență a unui examen neuroimagingic (Hirtz și colab, 2000).

Electroencefalografia

O EEG este rar necesară într-o situație acută, cu excepția cazurilor cu convulsii refractare sau la pacienții la care se ia în discuție o stare de rău neconvulsivantă. Copiilor cu stare generală bună care au avut deja o primă convulsie afebrilă trebuie să li se efectueze EEG (Shneker și colab, 2003; Reuter și colab, 2002). O EEG efectuată în faza critică a unei convulsii este utilă, dar deoarece nu este totdeauna posibilă, o înregistrare EEG completă trebuie să includă aspectul atât în stare de veghe, cât și în stare de somn, ca și răspunsul la stimularea fotică și auditivă. Este important de subliniat că, totuși, o EEG normală nu elimină o epilepsie sau alte tulburări neurologice de bază (Scheuer și colab, 1990).

VI. TRATAMENTUL STĂRILOR DE RĂU EPILEPTIC

Principiul de bază al tratamentului este maxima urgență, șansele de vindecare (cu atât mai mult de vindecare fără sechele) fiind cu atât mai bune, cu cât durata totală a convulsiilor este mai mică.

Tratamentul are două componente esențiale și anume:

- administrarea de anticonvulsivante pentru stoparea cât mai rapidă a stării de rău și
- o serie de măsuri adjuvante, însă de importanță vitală imediată.

De regulă măsurile de tratament se aplică în echipă, în paralel obținându-se și datele elementare de anamneză și examen clinic necesare orientării diagnosticului etiologic.

Obiectivele urmărite sunt – în ordine – următoarele (figura 1):

- Plasarea imediată a copilului în condiții care să evite traumatismele fizice.
- Asigurarea libertății căilor aeriene (la nevoie pipă Guedel, aspirare, oxigen, intubare, ventilație asistată).
- Stabilirea concomitentă a unei căi de abord venos. Aceasta este necesară pentru mai multe motive:
 - administrarea neîntârziată de anticonvulsivante;
 - prelevări de sânge pentru examene paraclinice (determinarea principalelor constante biologice,

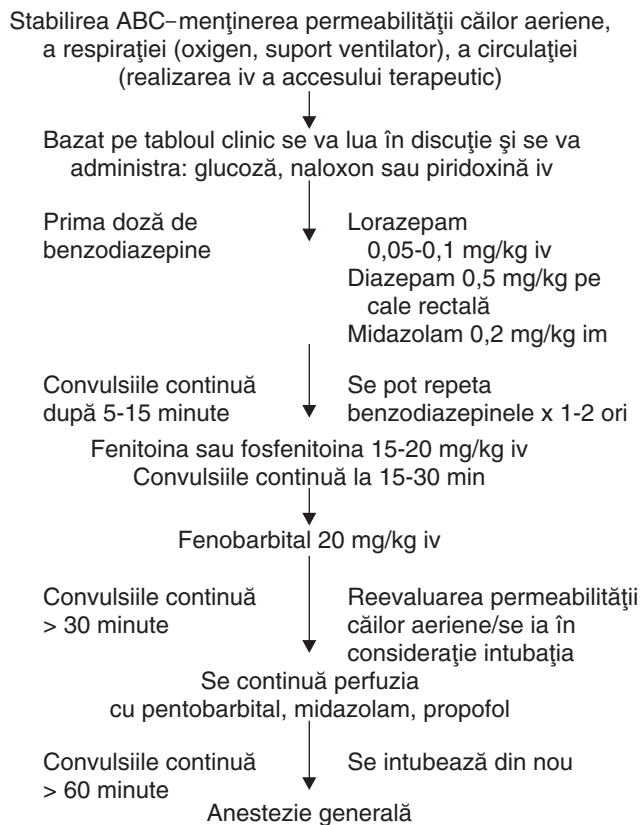


Figura 1
Algoritmul managementului statusului epileptic
ABC = airway, breathing, circulation

examene toxicologice, dozări de anticonvulsivante dacă este cazul ș.a.);

- corectarea unor dezechilibre metabolice (deshidratare, acidoză, hipoglicemie etc);
- asigurarea nevoilor lichidiene (1200 ml/m²/zi, în absența semnelor de deshidratare) și de electroliți;
- tratamentul edemului cerebral acut (ce apare constant), prin administrare de corticoizi (dexametazonă) și manitol (1-2 g/kg/zi, fracționat la 6 ore).
- Monitorizarea funcțiilor vitale (tensiune arterială, respirație, alură ventriculară, diureză, stare de conștiență).
- Anamneză și examen clinic rapid, cu accent pe examenul radiologic.
- Hipotermizare (antitermice, împachetări hipotermizante, baie progresiv răcită).
- După stoparea convulsiilor:
 - a. investigații ulterioare în scop diagnostic;
 - b. tratament cauzal;
 - c. profilaxia unor noi convulsii;
 - d. dispensarizare.

Benzodiazepinele constituie medicamentul inițial ce trebuie ales pentru tratamentul stării de rău epileptic (Lowenstein și colab, 1998; Wolf și colab, 1998).

Lorazepamul este MAE preferat datorită acțiunii sale rapide (2-5 minute) și semi-vieții sale plasmatică lungi (12-24 de ore). Acest MAE poate fi administrat i.v. sau i.m. în doză de 0,05-0,1 mg/kg (maximum 4 mg/doză). Doza poate fi repetată după 5-15 minute, dar eficiența sa scade consecutiv repetării dozelor (Reuter și colab, 2002; Wolf și colab, 1998).

Diazepamul are un debut rapid, dar o semi-viață plasmatică mult mai scurtă (mai mică de 30 de minute) decât lorazepamul. Dacă diazepamul este administrat pentru oprirea convulsiei, un MAE cu acțiune de lungă durată trebuie să fie utilizat în asociere pentru a preveni recurența convulsiilor. Diazepamul poate fi administrat în doză de 0,2-0,4 mg/kg i.v. sau intra osos (IO) (maximum 10 mg/doză). Dacă abordarea i.v. nu este ușor accesibilă, diazepamul poate fi administrat rectal, în doză de 0,5 mg/kg (Wolf și colab, 1998; Scott și colab, 1999).

Un alt MAE luat în discuție în terapia stării de rău convulsiv este *midazolamul* care poate fi administrat pe mai multe căi, ce include calea i.v., i.m., rectală, intranasală și bucală (Wolf și colab, 1998; Scott și colab, 1999; Chamberlain și colab, 1997; Vilke și colab, 2002). Efectele adverse majore ale benzodiazepinelor sunt: depresia respiratorie și sedarea, în special cu doze repetate sau în combinație cu un barbituric.

Fenitoina sau *fosfenitoina* sunt administrate în cazul în care, convulsiile continuă în ciuda utilizării benzodiazepinelor. Fenitoina poate fi administrată i.v. în doză de încărcare de 10-20 mg/kg, fiecare 1 mg/kg de MAE administrat crescând concentrația serică la 1 mg/ml. Fenitoina are un efect-vârf la 10-20 de minute după terminarea perfuziei și o durată de acțiune de 12-24 de ore.

Fenitoina trebuie administrată lent (0,5-1 mg/kg/minut cu o doză maximă de 50 mg/kg/minut) și sub monitorizare cardiacă datorită riscului de hipotensiune arterială și disritmie cardiacă în cazul perfuziei efectuate rapid. În plus, fenitoina nu poate fi amestecată într-o soluție de dextroză datorită problemelor legate de precipitare. Reacțiile locale – cum ar fi tromboflebita – pot fi comune ca urmare a perfuziei și necroza tisulară poate, de asemenea, să fie văzută ca urmare a infiltrației accidentale a MAE (Reuter și colab, 2002; Lowenstein și colab, 1998; Haafiz și colab, 1999; Hanhan și colab, 2001; Wolf și colab, 1998).

Fosfenitoina este un MAE utilizat recent, al cărui metabolit activ este fenitoina. Avantajul său include: o administrare mai rapidă (3 mg/kg/min până la un maximum de 150 mg/min); efecte adverse locale și sistemice mai reduse; posibilitate de a fi administrată în injecții i.m.; posibilitatea de a fi administrată într-o soluție salină sau glucozată. Fosfenitoina este dozată în echivalenți de fenitoină, cu o doză de încărcare de

10-20 mg de echivalent de fenitoină (EF) pe kilogram (Reuter și colab, 2002; Wolf și colab, 1998; Wheless, 1999).

Fenobarbitalul este următorul MAE ce poate fi administrat în cazul în care, convulsiile persistă. La nou-născuți, fenobarbitalul este totuși MAE de alegere. Acest MAE este administrat în doză de încărcare de 20 mg/kg, cu un debut al acțiunii în 15-20 de minute și o durată a efectului între 24 și 120 de ore. Fenobarbitalul determină o sedare semnificativă, hipotensiune arterială și depresie respiratorie, în special când este utilizat în asociere cu o benzodiazepină (Reuter și colab, 2002; Lowenstein și colab, 1998; Haafiz și colab, 1999; Hanhan și colab, 2001; Wolf și colab, 1998).

Perfuzia continuă de pentobarbital, midazolam sau propofol poate fi necesară în convulsiile refractare. Pacientul trebuie ventilat mecanic și monitorizat EEG continuu. Medicația trebuie să fie evaluată prin determinarea nivelului seric, în scopul menținerii unui *pattern* seric de control al crizelor. În cazul în care, convulsiile continuă peste o oră, în ciuda terapiei citate mai sus, pacienții pot necesita anestezie generală, blocadă neuromusculară și o monitorizare continuă EEG într-o secție de terapie intensivă (Shneker și colab, 2003; Lowenstein și colab, 1998; Haafiz și colab, 1999; Hanhan și colab, 2001).

VII. TRATAMENTUL PE TERMEN LUNG

Decizia inițierii terapiei medicamentoase anticonvulsivante se bazează pe mai mulți factori. Se iau în considerație: vârsta pacientului, tipul convulsiei, riscul de recurență, alți factori medicali predispozanți.

Tratamentul de întreținere cu MAE nu va fi inițiat după o unică criză convulsivă afebrilă. Deși MAE poate scădea incidența unei a doua crize convulsive, ele nu reduc riscul pe termen lung al dezvoltării epilepsiei. Pacienților care au prezentat convulsii recurente trebuie să li se instituie terapia cu MAE. Decizia de a iniția terapia anticonvulsivantă pe termen lung trebuie făcută în acord cu medicul de familie, în observația căruia este pacientul, sau cu un medic specialist neuropediatru.

O serie de MAE sunt disponibile în prevenirea convulsiilor la copil (tabelul 3).

O serie de principii sunt stabilite în ceea ce privește alegerea adecvată a MAE în terapia pe termen lung a epilepsiei copilului.

1. *Tratamentul simptomatic medicamentos antiepileptic trebuie instituit numai după stabilirea fermă a diagnosticului de epilepsie.* În caz de dubiu e preferabilă abținerea terapeutică, completând investigațiile etiologice și luând măsuri ca eventuala repetare a crizelor convulsive să nu pună în pericol viața pacien-

tului și să se poată stabili cu această ocazie diagnosticul corect pe baza datelor clinice privind aspectul crizei și al modificărilor EEG și funcționale postcritice.

2. *Tratamentul simptomatic medicamentos anticonvulsivant trebuie instituit cât mai precoce în raport cu debutul epilepsiei* (ceea ce impune precocitatea stabilirii diagnosticului/precocitatea aplicării tratamentului adecvat etiologiei și formei electro-clinice de epilepsie).

3. *Tratamentul medicamentos anticonvulsivant al epilepsiei trebuie încadrat într-un plan terapeutic complex, urmărind în fiecare caz obținerea eficienței terapeutice maxime posibile, prin utilizarea rațională și judicioasă secvențială a tuturor mijloacelor medicale disponibile.*

4. *Alegerea MAE va fi efectuată pentru fiecare formă particulară de epilepsie. Dacă mai multe MAE sunt disponibile, se va alege MAE cel mai puțin toxic.*

5. *Inițierea terapiei cu MAE se va face cu un singur medicament anticonvulsivant – respectiv va fi utilizată monoterapia – terapia monomedicamentoasă.*

6. *Debutul terapiei cu MAE se va face progresiv, începând cu doza cea mai joasă – în cadrul limitelor inferioare a dozei anticonvulsivantului respectiv.*

7. *Tratamentul se va continua cu același MAE pe o perioadă suficient de lungă pentru a se putea atinge doza eficientă, care de obicei este de 5 ori semivața MAE respectiv. Mărirea dozelor zilnice a MAE va fi stabilită individual, în funcție de: gravitatea procesului epileptic; greutatea bolnavului; particularitățile farmacologice legate de vârstă și individuale; biodisponibilitatea preparatului; influența unor stări fiziologice sau patologice particulare; influența exercitată de alte medicamente administrate concomitent.*

8. *Când epilepsia se manifestă prin mai multe tipuri de crize, de regulă necontrolabile de către un același medicament, tratamentul simptomatic medicamentos antiepileptic trebuie să fie de la început plurimedamentos – politerapie – de obicei inițiat cu asocierea a 2 antiepileptice; aceasta este situația întâlnită în practica pediatrică în următoarele ocazii: asocierea de *petit mal absență* și *crize tonico-clonice generalizate*; asocierea de *absențe petit mal* cu *crize parțiale* etc.*

Tratamentul polimedamentos trebuie să succedă celui monomedamentos numai dacă acesta s-a dovedit ineficient.

9. *Tratamentul simptomatic medicamentos antiepileptic trebuie astfel condus, încât să realizeze, în fiecare caz, maximum de eficiență posibilă.*

De exemplu, pentru *monomedicație*, tratamentul poate realiza:

- *eficiența totală* – ce constă în realizarea controlului complet al crizelor, fără prezența concomitentă

Tabelul 3
Medicamente anticonvulsivante comune (După Friedman și Sharieff, 2006)

Medicament	Indicații	Efecte adverse	Doza de întreținere (mg/kg/zi)
Carbamazepin (Tegretol)	Convulsii generalizate tonico-clonice, parțiale, rolandice benigne	Rash, hepatită, diplopie, anemie aplastică, leucopenie	10-40
Clonazepam (Klonopin)	Convulsii mioclonice, akinetice, parțiale, spasme infantile, sindrom Lennox-Gastaut	Oboseală, tulburări de comportament, salivație	0,05-0,30
Ethosuximide (Zarontin)	Absențe	Tulburări gastrointestinale, creștere în greutate, letargie, LES, rash	20-40
Felbamat (Felbatol)	Epilepsie severă, refractară	Anemie aplastică, hepatotoxicitate	15-45
Fenitoină (Dilantin)	Convulsii generalizate tonico-clonice, parțiale, atonice, mioclonice, neonatale	Hiperplazie gingivală, hirsutism, ataxie, sindrom Stevens-Johnson, limfom	4-8
Fenobarbital (Luminal)	Convulsii generalizate tonico-clonice, parțiale, mioclonice	Sedare, tulburări de comportament	2-6
Gabapentin (Neurontin)	Convulsii parțiale și secundar generalizate	Oboseală, amețeli, diaree, ataxie	20-70
Lamotrigine (Lamictal)	Epilepsie parțială complexă, convulsii atonice, mioclonice, tonico-clonice, absențe, spasme infantile, sindrom Lennox-Gastaut	Cefalee, greață, rash, diplopie, sindrom Stevens-Johnson, tulburări gastrointestinale	5-15
Levetiracetam (Keppra)	Terapie adăugată pentru convulsiile parțiale refractare	Cefalee, anorexie, oboseală, infecții	10-60
Oxcarbazepin (Trileptal)	Terapie adăugată pentru convulsiile parțiale	Oboseală, greață, ataxie, rash, hiponatremie	10-45
Primidon (Mysoline)	Convulsii generalizate tonico-clonice, parțiale	Rash, ataxie, manifestări comportamentale, sedare, anemie	10-25
Tiagabine (Gabitril)	Terapie adăugată pentru convulsiile parțiale complexe (focale)	Oboseală, cefalee, tremor, amețeli, anorexie	0,10 mg/kg/zi (6 mg/zi)
Topiramat (Topamax)	Terapie adăugată în convulsiile parțiale complexe refractare (epilepsie de lob temporal)	Oboseală, nefrolitiază, cefalee, tremor, tulburări gastro-intestinale	1-9
Acid valproic (Depakine)	Convulsii generalizate tonico-clonice, absențe, mioclonii, crize parțiale, akinetice, spasme infantile	Tulburări gastro-intestinale, afectare hepatică, tremor, alopecie, sedare, creștere în greutate	10-60
Vigabatrin (Sabril)	Spasme infantile, terapie adăugată în convulsiile refractare	Creștere în greutate, modificări ale comportamentului, diminuarea câmpului vizual	30-150
Zoniramide (Zonegran)	Terapie adăugată în convulsiile parțiale, atone, spasmele infantile	Oboseală, ataxie, anorexie, tulburări gastrointestinale, cefalee, rash	2-8

Abrevieri: LES = lupus eritematos sistemic

de efecte adverse medicamentoase, persistente și intense;

- *eficiența parțială* – ce constă în realizarea unui control parțial al crizelor în absența efectelor secundare sau control total al crizelor cu prețul unor efecte secundare severe;
- *ineficiența* – nu se realizează o influențare semnificativă a frecvenței crizelor, chiar cu riscul efectelor adverse medicamentoase persistente și intense.

În caz de *eficiență parțială a monomediției*, clinicianul trebuie să aleagă între două atitudini posibile: testarea eficienței altei monomediții, urmată de întreruperea progresivă a primului medicament sau testarea eficacității unei asocieri medicamentoase.

Ineficiența monomediției impune înlocuirea acesteia.

10. *În aprecierea eficacității medicației simptomatice antiepileptice criteriul clinic (controlul crizelor) este principal și cel EEG secundar. Determinarea*

concentrațiilor serice ale MAE poate constitui, în anumite situații, o măsură importantă pentru optimizarea conduitei terapeutice.

Ținerea corectă, de către bolnav sau aparținători, a evidenței calendaristice a crizelor, în raport cu medicația administrată, constituie, de asemenea, o condiție importantă a realizării conduitei terapeutice optime.

11. *Premisa organizatorică a realizării maxime a terapiei simptomatice antiepileptice o constituie dispensarizarea activă a bolnavilor epileptici. Tratamentul epilepsiei copilului trebuie să urmărească și încadrarea educațională, profesională și socială optimă a bolnavului.*

12. *Întreruperea unui tratament medicamentos simptomatic antiepileptic total eficient trebuie făcută lent, sub stricta observație clinică și EEG (într-un interval de 3 luni – 6 luni și uneori chiar mai lent) pentru a evita efectul activant al sevrajului și chiar apariția stării*

de rău epileptic, de regulă nu mai devreme de 3 ani de tratament total controlant.

Riscul de reapariție a crizelor este maxim în primul an de la întreruperea tratamentului și este facilitat de:

- prezența semnelor de suferință cerebrală organică;
- incidența mare a crizelor și perioada de timp îndelungată de evoluție a epilepsiei mai înainte de introducerea tratamentului total controlant;
- tipul crizelor epileptice (convulsiile parțiale motorii, crizele jacksoniene au risc crescut de recurență).

În caz de control parțial al crizelor, tratamentul simptomatic medicamentos antiepileptic trebuie continuat indefinit.

Vindecarea în epilepsie este posibilă și înseamnă încetarea definitivă a crizelor după întreruperea MAE.

Carbamazepina. Carbamazepina (Tegretol) este utilă în terapia convulsiilor generalizate tonico-clonice și parțiale (simple și complexe). Este, de asemenea, tratamentul de alegere în epilepsia rolandică benignă (Vining, 1994). Doza de întreținere variază între 10 și 40 mg/kg, împărțită în 2 sau 3 doze zilnice. Terapia se începe cu 5 mg/kg/zi și se crește cu 5 mg/kg/zi la fiecare 3-4 zile până se atinge nivelul de eficiență care variază de la 4 la 12 mg/ml în serul sanguin. Efectele adverse legate de doza utilizată includ: toropeala, vederea „încețoșată” și letargia. Alte efecte adverse sunt: rash-ul, leucopenia, anemia aplastică și toxicitatea hepatică. Nivelul toxic al carbamazepinei poate fi rezultatul utilizării concomitente a antibioticelor macrolide, cimetidinei, izoniazidei și al unora dintre blocații canalelor de calciu. Carbamazepina poate, de asemenea, interfera cu eficiența contraceptivelor orale (Russell și colab, 1999; Vining și colab, 1985; Abramowicz, 1995).

Fenitoina. Fenitoina (Dilantin) este eficientă în convulsiile generalizate tonico-clonice și parțiale (simple și complexe). Doza uzuală de întreținere variază între 4 și 8 mg/kg/zi, administrată o dată, de două ori sau trei ori pe zi. Nivelurile terapeutice serice variază de la 10 la 20 mg/ml. Datorită variațiilor ratelor de absorbție a medicamentului, micile modificări de dozaj pot determina mari modificări ale nivelurilor serice ale acestui antiepileptic. În mod asemănător, nivelul seric al acestui MAE poate fi, de asemenea, afectat dacă forma generică sau comercială a sa este substituită de alta. Efectele adverse nedependente de doza MAE includ: hiperplazie gingivală, hirsutism și acnee. Aceste efecte adverse cosmetice pot limita utilizarea acestui MAE pe termen lung, în special la sexul feminin. Alte efecte adverse includ rash-urile induse de medicament (sindromul Stevens-Johnson) și toxicitatea hepatică și sanguină. Efectele toxice legate de doza MAE, cum sunt grețurile, vărsăturile, somnolența, ataxia și nistagmusul, de obicei apar cu

niveluri sanguine dincolo de limitele terapeutice. Fenitoina poate interfera cu eficiența altor MAE, scăzând nivelul seric al carbamazepinei, clonazepamului și piridoxinei și crescând concentrația serică a fenobarbitalului. Administrarea cimetidinei, estrogenilor, clorpromazinei, cloramfenicolului, izoniazidei și anticoagulantelor poate realiza o creștere a nivelului sanguin al fenitoinii (Wolf și colab, 1998; Russell și colab, 1999; Vining și colab, 1985; Abramowicz, 1995).

Fenobarbitalul. Fenobarbitalul (Luminalul) este utilizat în tratamentul convulsiilor generalizate tonico-clonice și parțiale și este un MAE, de primă linie, utilizat în tratamentul convulsiilor neonatale. Doza utilizată de fenobarbital variază de la 2 la 6 mg/kg/zi și este administrată o dată sau de două ori pe zi, realizându-se un nivel seric terapeutic între 10-40 mg/ml. Fenobarbitalul este un MAE destul de ieftin și este utilizat în mod frecvent ca medicație inițială; el are însă o serie de efecte adverse indezirabile în 30-50% dintre cazuri la copii cum ar fi: hiperactivitatea, modificări ale comportamentului, disfuncție cognitivă și probleme de somn. Aceste efecte comune asupra comportamentului fac ca mulți clinicieni să limiteze utilizarea acestui MAE (Wolf și colab, 1998; Russell și colab, 1999; Vining și colab, 1985; Abramowicz, 1995).

Primidonul. Primidonul (Mysoline) este metabolizat la fenobarbital, astfel aceste două MAE sunt utile în terapia acelorași tipuri de convulsii și, de asemenea, ambele determină efecte adverse similare. Doza uzuală variază între 10 și 25 mg/kg/zi, administrată în 2-4 prize. Dozele de întreținere trebuie începute cu limita inferioară a dozei, deoarece la doze mari apar o sedare excesivă și ataxie. Nivelul seric terapeutic variază între 5 și 12 mg/ml și este determinat prin monitorizarea nivelului seric al fenobarbitalului (Russell și colab, 1999; Vining și colab, 1985; Abramowicz, 1995).

Valproatul. Valproatul de sodiu (Depakine) este destul de eficient în terapia epilepsiei – absență și epilepsiei mioclonice, dar este util și în convulsiile generalizate tonico-clonice, și parțiale. Acidul valproic este utilizat cu succes și în sindromul Lennox-Gastout, epilepsia juvenilă mioclonică (Janz) și ocazional în terapia spasmelor infantile (Vining, 1994, Trevathan, 2002). Doza terapeutică de întreținere variază de la 10 la 60 mg/kg/zi, împărțită în 2-4 prize. Doza inițială se începe cu 10 mg/kg/zi și se crește săptămânal cu 10 mg/kg până nivelul seric terapeutic se stabilizează între 50-100 mg/ml. Efectele adverse comune includ: vărsăturile, creșterea în greutate, somnolența și alopecie. Tremurăturile și trombocitopenia sunt efecte adverse legate de doză. Copiii sub vârsta de 2 ani au un risc crescut pentru toxicitatea hepatică și pancreatică. Valproatul interferează cu metabolismul altor MAE și

poate crește nivelurile serice ale fenobarbitalului, fenitoinci, carbamazepinei, diazepamului, clonazepamului și ethosuximidei (Russell și colab, 1999; Vining și colab, 1985; Abramowicz, 1995).

Ethosuximide. Ethosuximide (Zarontin) este cel mai eficient MAE în tratamentul epilepsiei absență. Doza de întreținere variază de la 20 la 40 mg/kg/zi, care este împărțită în 2 prize pe zi; această doză realizează un nivel seric terapeutic de 40-100 μg/ml. Efectele adverse comune includ: vărsături gastrointestinale, creștere în greutate, cefalee, rară apariție de eritem multiform și sindrom *lupus-like* (Russell și colab, 1999; Vining și colab, 1985).

Clonazepamul. Clonazepamul (Klonopin) este util în terapia convulsiilor mioclonice și atonice. Doza uzuală este de 0,05-0,3 mg/kg/zi, administrată în 2-4 prize, cu un nivel seric terapeutic de 0,02-0,08 μg/ml. Efectele adverse includ: somnolență, ataxie și aspectul nostim/hazliu al pacientului (Vining și colab, 1985; Abramowicz, 1995).

Lamotriginul. Lamotriginul (Lamictal) este indicat în terapia convulsiilor parțiale, atonice, mioclonice și tonice, ca și în sindromul Lennox-Gastaut. Doza de întreținere variază între 5 și 15 mg/kg/zi, dar datorită interferenței cu alte MAE, doza trebuie să fie ajustată când se utilizează în asociere cu alte MAE. Lamictalul trebuie inițiat în doze joase la pacienții care iau, de asemenea, acid valproic și în doze înalte când este asociat cu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau primidon. Lamictalul este, în general, bine tolerat, cu multe efecte adverse, fie tranzitorii sau legate de doză, ce includ vărsături gastrointestinale, somnolență, amețeli, cefalee și diplopie. Efectul advers cel mai neliniștitor este dezvoltarea unui *rash* (sindromul Stevens-Johnson), care este în special comun la pacienții care iau, de asemenea, acid valproic (Jarrar și colab, 2003; Marks și colab, 1998; Wolf și colab, 1998; Russell și colab, 1999; Bergin, 2003).

Felbamatul. Felbamatul (Felbatol) este utilizat, în principal, în tratamentul convulsiilor intractabile care sunt refractare la alte MAE, în principal în convulsiile din sindromul Lennox-Gastaut. Doza uzuală este de 15-45 mg/kg, divizată în 3-4 prize pe zi. Tratamentul trebuie să fie început cu doza de la limita inferioară (15 mg/kg), ce se va crește progresiv; se va efectua ca monoterapie deoarece riscul efectelor adverse este crescut când la felbamat sunt asociate și alte MAE. Felbamatul crește concentrația serică a fenobarbitalului, fenitoinci și acidului valproic și scade concentrația serică a carbamazepinei. Efectele sale adverse includ anorexia, greața, vărsăturile, insomnia și letargia; ca efecte majore adverse se notează anemia aplastică și hepatotoxicitatea severă. Copiilor ce iau această medicație trebuie să li se monitorizeze frecvent

hemograma și enzimele hepatice (Jarrar și colab, 2003; Marks și colab, 1998; Russell și colab, 1999; Bergin, 2003).

Gabapentinul. Gabapentinul (Neurontin) este indicat în tratamentul convulsiilor parțiale cu generalizare secundară tonico-clonică, în doză de 20-70 mg/kg/zi. Doza va fi administrată în 3-4 prize/zi, deoarece acest MAE are o semi-viață scurtă. Un avantaj major al acestui MAE este absența de reacții adverse notabile. Efectele adverse minore includ: oboseala, amețelile, ataxia și diareea. Creșterea apetitului și cea ponderală pot, de asemenea, să fie prezente (Jarrar și colab, 2003; Marks și colab, 1998; Wolf și colab, 1998; Russell și colab, 1999; Vining și colab, 1985).

Vigabatrinul. Vigabatrinul (Sabril) este eficient în tratamentul convulsiilor parțiale refractare și în spasmele infantile. Doza de întreținere variază între 30 și 150 mg/kg/zi, administrată o dată sau de două ori pe zi. Dacă convulsiile nu se ameliorează cu MAE, pacientul este considerat rezistent la acest medicament. La unii sugari care au spasme infantile, tratamentul cu vigabatrin determină dezvoltarea de convulsii parțiale, situație considerată de unii autori a constitui o ameliorare. Cel mai impresionant răspuns a fost constatat la sugarii cu scleroză tuberoasă, cu o eficacitate similară cu ACTH (Marks și colab, 1998). Efectele adverse includ: creșterea în greutate, hiperreactivitatea și modificările comportamentului. Dezvoltarea constricției câmpului vizual constituie o reacție adversă serioasă, care limitează folosirea acestui MAE (Jarrar și colab, 2003; Marks și colab, 1998; Wolf și colab, 1998; Russell și colab, 1999).

Topiramatul. Topiramatul (Topamax) este indicat ca o medicație asociată în terapia copiilor cu convulsii parțiale sau generalizate tonico-clonice. Acest MAE s-a dovedit, de asemenea, eficient în terapia sindromului Lennox-Gastaut, spasmele infantile și convulsiile parțiale complexe refractare. Doza inițială debutează cu 1 mg/kg/zi cu țintă atingerea dozei de întreținere de 3-9 mg/kg/zi. Interacțiunea acestui anticonvulsivant cu alte MAE este minoră. Topiramatul produce o serie de reacții adverse, problemele comportamentale fiind cele mai comune la copil. Alte reacții adverse includ: anorexia, scăderea în greutate, probleme legate de somn, oboseală, cefalee, diplopie, probleme legate de vorbire și confuzie. Nefrolitiaza constituie o altă reacție adversă serioasă, acest fapt constituind pentru clinicianul neuropediatru o mare grijă în utilizarea topiramatulului la pacienții care au un istoric de litiază urinară sau la cei ce primesc o dietă cetogenă (Jarrar și colab, 2003; Marks și colab, 1998; Wolf și colab, 1998; Russell și colab, 1999; Bergin, 2003).

Tiagabinul. Tiagabinul (Gabitril) este indicat în terapia convulsiilor parțiale refractare. Doza administrată

trebuie să înceapă cu 0,1 mg/kg/zi și să fie ajustată pentru o doză țintă de 0,5-1 mg/kg/zi până ce controlul convulsiilor este realizat. Efectele adverse sunt legate de doză și mult mai frecvent de politerapie. Efectele adverse raportate includ: oboseala, amețelile, cefaleea, dificultatea de concentrare și depresia psihică (Jarrar și colab, 2003; Marks și colab, 1998; Wolf și colab, 1998; Russell și colab, 1999; Bergin, 2003).

Levetiracetam (Keppra). Acest MAE este eficient ca terapie asociată în convulsiile parțiale refractare, la copiii în vârstă de 6-12 ani. Doza de întreținere uzuală variază între 10 și 60 mg/kg/zi. Reacțiile adverse la copii includ: cefaleea, anorexia, oboseala și infecțiile (rinita, otita medie, gastro-enterita și faringita). Leucopenia a fost raportată la adult, dar nu a fost observată la copii (Jarrar și colab, 2003; Bergin, 2003).

Oxcarbazepina (Trileptal). Acest MAE este indicat ca terapie asociată în tratamentul convulsiilor parțiale la copii. Doza inițială începe cu 5 mg/kg/zi și este crescută, dacă este necesar, la 45 mg/kg/zi. Concentrația serică a fenobarbitalului și fenitoinii poate fi crescută când aceste MAE sunt utilizate în asociere cu oxcarbazepina. Efectele adverse includ: somnolență, grețuri, ataxie, diplopie și un rash de hipersensibilizare. Aproximativ 25% dintre copiii care au avut o reacție alergică la carbamazepină vor dezvolta reacții similare la oxcarbazepină (Jarrar și colab, 2003; Bergin, 2003).

Zonisamid (Zonegran). Acest MAE este indicat drept terapie asociată în convulsiile parțiale la vârsta de 16 ani și după această vârstă. Zonisamid este, de asemenea, eficient în convulsiile generalizate tonico-clonice, convulsiile mioclonice și atonice, ca și în tratamentul spasmelor infantile și sindromului Lennox-Gastaut. Doza inițială este de 2-4 mg/kg/zi, administrată de două sau trei ori pe zi, cu o doză de întreținere ce variază între 4 și 8 mg/kg/zi. Efectele adverse comune includ oboseala, vărsăturile gastrointestinale, anorexia, ataxia și rash-ul. Efectele adverse sunt mai frecvente precoce în cursul terapiei și sunt mai puțin importante odată cu ajustarea graduală a dozei.

Dieta cetogenă. Aceasta trebuie luată în discuție la copiii cu crize refractare tonice, mioclonice, atonice, absențele atipice, situații în care terapia standard cu MAE nu a fost eficientă. Dieta cetogenă a fost, de asemenea, eficientă în terapia spasmelor infantile și a sindromului Lennox-Gastaut. Studiile au demonstrat în 50% până la 70% o reducere a convulsiilor la copii cu dietă cetogenă (Jarrar și colab, 2003; Vining și colab, 1998). Premisa acestei terapii este aceea că inaniția va produce o cetoză care este asociată cu reducerea crizelor convulsive. Terapia este inițiată prin internarea pacientului în spital 5-7 zile, perioadă în care se instituie, „înfometarea“ până se realizează

cetoza. Hipoglicemia este obișnuită în cursul fazei de înfometare și nivelul sanguin al glicemiei trebuie monitorizat cu agresivitate. Vărsăturile și deshidratarea pot, de asemenea, apărea în cursul fazei inițiale. O dietă ce cuprinde 3-4 părți grasimi și o parte glucide și proteine este introdusă. Deficiențele în vitamine și minerale trebuie evitate prin suplimentare adecvată. Anomaliile metabolice care se pot dezvolta includ: acidoza tubulară renală, hipoproteinemia și creșterea lipidelor și enzimelor hepatice și pancreatice. Alte efecte adverse includ infecțiile și prelungirea intervalului QT. De aceea, o evaluare metabolică (incluzând evaluarea bolilor genetice de metabolism) și ECG trebuie efectuate înainte de inițierea dietei. Studiile de laborator trebuie monitorizate de rutină în cursul terapiei (Shneker și colab, 2003; Jarrar și colab, 2003; Wolf și colab, 1998).

Dispoziții finale

Copiii cu stare aparent normală pot fi examinați, ca urmare a unei prime convulsii afebrile, la nivelul primului eșalon pediatric (medicul de familie) și urmăriți în continuare. Acești copii nu necesită terapie anticonvulsivantă, dar ei trebuie să fie programați pentru o testare EEG (Shneker și colab, 2003). Rata de recurență la copiii cu o primă convulsie afebrilă neprovocată variază de la 14% la 65%, cu cea mai mare recurență în primii 2 ani după criza inițială (Marks și colab, 1998; Hirtz și colab, 2003). S-a constatat că EEG este cel mai important factor predictiv de recurență, cu rata de recurență la 2 ani de 58% la pacienții ce prezintă o EEG patologică, în comparație cu o rată de recurență de 28% la pacienții care au o EEG normală (Shinnar și colab, 1996).

Decizia de a iniția terapia cu MAE și de alegere a MAE trebuie să se facă împreună cu medicul de familie și frecvent, ca urmare a consultului, cu neuropediatrul (Hirtz și colab, 2003).

Trebuie luate în discuție: riscurile asociate cu o convulsie (recurență, neșansa de „injurii“ și implicații psihologice), în raport cu cele legate de terapia cu MAE (toxicitate, efecte adverse asupra comportamentului și inteligenței, costul medicației) (Vining, 1994; Shneker și colab, 2003). Copiii cu o criză convulsivă prelungită sau cu stare postcritică sau cu *status epilepticus* trebuie să fie spitalizați pentru observație și evaluare în continuare.

VII. CONSIDERAȚII SPECIALE

Convulsiile neonatale

Convulsiile îmbracă rareori la nou-născut aspectul generalizat și prelungit de la sugarul mai mare și copil, manifestându-se deseori atipic („convulsiile eraticale

nou-născutului“ în clasificarea epilepsiei acceptată de OMS). Caracterul atipic al manifestărilor nu înseamnă însă că nu au o semnificație serioasă: descori sunt indici de afectare neurologică sau metabolică importantă.

Particularitățile de expresie clinică a convulsiilor neonatale sunt legate de imaturitatea cerebrală; maturitatea relativ mai avansată a structurilor subcorticale explică probabil frecvența crescută a crizelor de apnee, a mișcărilor de masticație ritmică, de succiune și semnelor oculare prezente în episoadele critice ale nou-născutului.

În plus, deoarece descărcările neuronale care stau la baza manifestărilor convulsivante neonatale duc la creșterea consumului de oxigen cerebral, iar hipoxia produce edem cerebral acut, *controlul prompt al manifestărilor convulsivante neonatale este esențial, mai ales la nou-născuții cu leziuni cerebrale, deoarece există riscul agravării leziunilor. Controlul adecvat este legat de recunoașterea precoce a manifestărilor convulsivante neonatale.*

Clasificarea manifestărilor critice observate la nou-născut este arbitrară și puțin satisfăcătoare. Volpe distinge 5 categorii de crize întâlnite la nou-născut: crize fruste; crize tonice; crize clonice multifocale; crize clonice focale; crize mioclonice. Cele mai frecvente crize convulsive întâlnite la nou-născutul la termen, cât și la prematur, sunt crizele fruste; identificarea lor necesită experiență și observație atentă a nou-născutului. Acestea se manifestă prin următoarele simptome (izolate sau asociate): deviație orizontală a globilor oculari ± secuse oculare; clipit paroxistic; mișcări ritmice de succiune, masticație și secuse ale limbii; salivație paroxistică; mișcări „de morișcă“ ale membrilor superioare sau „pedalaj“ ritmic al membrilor inferioare; apnee-cianoză. Pentru a fi interpretate drept manifestări critice, necesită de cele mai multe ori înregistrare simultană EEG, în special în cazurile de tulburări respiratorii. Manifestările EEG se traduc prin prezența de unde lente, ample, uneori asociate cu vârfuri. Un util tip de diferențiere între un nou-născut care are o convulsie și „jittery baby“ este că adevăratele convulsii nu pot fi suprimate prin „împiedicarea“ / constrângerea pasivă, în timp ce convulsiile nu pot fi evidențiate prin mișcare sau tresăriri (Zupance, 2004).

Cea mai comună cauză a convulsiilor în primele 3 zile de viață este hipoxia sau anoxia perinatală. Aproximativ 50-60% dintre convulsii la nou-născuți sunt cauzate de encefalopatia hipoxic-ischemică (Stafstrom, 1995). Hemoragiile intraventriculare, subdurale și subarahnoidiene reprezintă 15% dintre cauzele de convulsii neonatale, iar 10% sunt determinate de bolile genetice de metabolism, septicemie, anomalii metabolice și toxice (Bernes și colab, 1994; Rennie și colab, 2003). Deficiența de piridoxină este

o boală autozomal recesivă care este o cauză rară de convulsii neonatale, de obicei, prezente în prima și a doua zi de viață (Evans și colab, 1998). Aceste convulsii nu vor răspunde la terapia uzuală pentru *status epilepticus*, dar răspund la o suplimentare de piridoxină în doză de 50-100 mg i.v.

Convulsiile neonatale familiale benigne și convulsiile neonatale benigne idiopatice (convulsiile de ziua a 5-a) sunt două tipuri de convulsii neonatale care au un prognostic favorabil. Convulsiile neonatale familiale benigne sunt tipic prezente în primele 3 zile de viață la nou-născuți cu un istoric familial important de epilepsie sau de convulsii neonatale. Cauza este necunoscută, dar aceste convulsii se rezolvă între 1 și 6 luni de viață. Convulsiile neonatale benigne idiopatice, denumite și „convulsii de ziua a 5-a“ („fifth day fits“) sunt prezente din ziua a 5-a de viață și dispar la vârsta de 15 zile (Evans și colab, 1998).

Evaluarea convulsiilor neonatale include o investigație conștiințioasă pentru identificarea cauzei de bază. Investigația imagistică cerebrală constă în ecografie transfontanelară, CT-scan craniană sau MRI. Studiile de laborator ce includ electroliții, glucoza, calciul, magneziul, screening-ul toxicologic, examenul de urină și urocultura, hemograma și hemocultura, studiul LCR trebuie, de asemenea, obținute. Dacă se suspectează o boală genetică de metabolism trebuie să se efectueze teste sanguine pentru evaluarea aminoacizilor, lactatului și piruvatului și amoniemiei și urinare pentru acizii organici. Managementul imediat al convulsiilor neonatale active include o atenție deosebită în realizarea permeabilității căilor aeriene, respirației și circulației și terapiei convulsiilor. Benzodiazepinele sunt frecvent utilizate ca primă linie de tratament; acestea sunt asociate cu reacții adverse serioase ca: hipotensiune arterială și depresie respiratorie la prematuri și la nou-născuții la termen și de aceea trebuie utilizate cu grijă (Rennie și colab, 2003; Evans și colab, 1998; Ng și colab, 2002).

Anticonvulsivante de lungă durată, de obicei, *fenobarbital* și apoi *fosfenitoina* sunt asociate (Stafstrom, 1995). Fenitoina nu este preferată ca MAE inițial deoarece are un efect depresiv asupra miocardului nou-născutului și o rată impredictibilă asupra metabolismului nou-născutului din cauza funcției hepatice imature (Rennie și colab, 2003; Evans și colab, 1998). Topiramatul și zonisamidul sunt noi MAE care au demonstrat, de asemenea, eficiență în tratamentul convulsiilor neonatale (Zupance, 2004). Piridoxina sau lidocaina pot fi utilizate în cazul în care convulsiile sunt refractare la terapia cu alte MAE (Evans și colab, 1998).

În cazul în care, convulsia este rezultatul unei anomalii electrolitice ca hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnezemia se vor trata aceste anomalii.

Ampicilina în asociere cu cefotaximul sau gentamicina trebuie să fie inițiate la orice pacient care este suspectat ca având sepsis. Acyclovirul trebuie, de asemenea, administrat dacă există un istoric pozitiv matern de herpes sau dacă pacientul are un *rash* veziculos, manifestări neurologice focale sau o pleiocitoză și o creștere a proteinelor în LCR fără prezența de microorganisme la colorația Gram. Pacienții trebuie internați în spital și monitorizați printr-o continuă observare și evaluare (Zupance, 2004).

Convulsiile febrile (CF)

CF constituie cel mai comun tip de convulsii la copilul mic – între 3 luni (1 lună după unii autori) și 5 (6) ani, având o incidență de cel puțin o convulsie înainte de vârsta de 5 ani (McAbee și colab, 2000; Ann Pediatr (Barc), 1996; Popescu V și colab, 1989, 2001, 2005). Convulsiile febrile survin, cel mai frecvent, în primele ore ale unei febre superioare sau egală cu 38°C. Se disting două tipuri: *CF simple*, caracterizate printr-o criză generalizată tonico-clonică, clonică, tonică sau rar atonică, cu durată de 1-3 minute, nedeșind în toate cazurile 15 minute și rămânând unică în cursul aceluiași episod (60-70% din cazuri); *CF complexe, severe sau complicate*, caracterizate prin crize unilaterale sau cu un deficit postcritic, asimetric, prelungite peste 15 minute sau repetate în cursul a 24 de ore, în cursul aceluiași episod febril (30-40% din cazurile de CF) (Nelson K.B. și Ellenberg J.H., 1976; Berg și colab, 1996).

Vârsta de vârf pentru CF este între 12 și 24 luni. Fiziopatologia exactă a CF este necunoscută, dar se pare că febra scade pragul de convulsii la copiii cu susceptibilitate pentru acest tip de crize. O predispoziție genetică puternică este prezentă, tradusă prin faptul că există un istoric familial de CF prezent în 25-40% la copiii cu CF (Wolf și colab, 1998; Popescu V, 2005). Modelul genetic suspectat este acela al unei transmisiuni poligenice cu o componentă familială apreciată la $68 \pm 7\%$ (Rich și colab, 1987). Studiile genetice la un număr mare de familii au condus la localizarea unor gene ce sunt implicate. Wallace și colab (1996) au sugerat că unul dintre aceste locus-uri se găsește pe cromozomul 8q 13-21. Un al doilea locus a fost găsit pe cromozomul 19p 13-35 și două alte localizări au fost descrise: FEB₃ legat de cromozomul 2q 23-24 (Pfeiffer și colab, 1999) și FEB₄ pe cromozomul 5q 14-15 (Nakayama și colab, 2000). Studiile genetice au subliniat complexitatea eredității CF. Alături de CF pure, eventual familiale, se observă destul de frecvent familii în care unii membri au CF, alții au o epilepsie generalizată și alții CF urmate de epilepsie. Aceste studii au permis individualizarea în 1997 a unui nou sindrom GEFS+ (epilepsia genetică cu convulsii

febrile), caracterizat prin persistența CF și/sau a crizelor de epilepsie după vârsta de 6 ani (Scheffer și colab, 1997). În acest sindrom Wallace și colab (1998) au identificat un *locus* pe brațul lung al cromozomului 19 și au pus în evidență o genă ce codifică pentru subunitatea β₁ a canalului de Na⁺. Un al doilea locus a fost cartografiat pe cromozomul 2q 21-33 (Baulac și colab, 1999). O variantă a GEFS+, recent identificată – GEFS+2 – rezultă dintr-o mutație a genei subunității α (alfa) a canalului de Na⁺ (Escagy și colab, 2000). Recent a fost descrisă, de asemenea, o mutație a receptorului GABA (Baulac și colab, 2001). Cele mai multe CF sunt benigne și autolimitate, fără efecte neurologice sau cognitive, pe termen lung, identificate (Ann Pediatr – Barcelona, 1996, 1999; Warden și colab, 2003). Aproximativ 1/3 dintre copiii ce-au avut o primă CF vor avea cel puțin o recurență și mai puțin de 10% dintre copii vor avea mai mult de trei convulsii. Cele mai multe recurențe (75%) apar în cursul primului an al episodului inițial de CF. Cu cât copilul are o vârstă mai mică în momentul primei convulsii, cu atât este mai mare probabilitatea de recurență (aproximativ 50% din copiii sub vârsta de 1 an au o recurență) [Ann Pediatr (Barc), 1999]. Copiii care au o febră mai înaltă în cursul crizei convulsive au o mai mică probabilitate de recurență. Prima criză convulsivă febrilă complexă nici nu modifică riscul de recurență și nici nu crește predicția că recurența crizelor convulsive, în cazul în care se produce, va fi realizată prin crize febrile complexe (McAbee și colab, 2000).

Convulsiile febrile apar, de obicei, la copii sănătoși, fără semne de meningită, encefalită sau alte afecțiuni neurologice. În cazurile de CF simple evaluarea largă de laborator nu este necesară [Ann Pediatr (Barcelona), 1996]. Infecțiile virale sunt implicate în multe cazuri de CF; în mod specific *rozeola infantilă* (herpes virusul uman 6) și gripa cu virusul A au fost asociate cu o creștere a incidenței CF (Chiu și colab, 2001; Barone și colab, 1995). Copiii cu CF simple au același risc pentru infecții bacteriene severe ca și copiii care prezintă numai febră (Warden și colab, 2003; Chamberlain și colab, 1988; Trainor și colab, 2001).

La copiii sub vârsta de 1 an, semnele clinice de meningită pot fi fruste sau sunt absente. Academia Americană de Pediatrie recomandă ca puncția lombară să fie considerată ca obligatorie la toți copiii sub vârsta de 12 luni și luată în considerare la cei în vârstă între 12 și 18 luni [Ann Pediatr (Barc), 1996].

Cu toate acestea, într-un articol recent, Warden și colab (2003) recomandă efectuarea puncției lombare la copiii sub vârsta de 18 luni numai dacă următoarele condiții sunt prezente:

1. un istoric de iritabilitate, letargie sau aport oral redus;
2. o aparență anormală a status-ului mental;

3. un examen fizic anormal, cu prezența de manifestări clinice ca: bombarea fontaneli, semnul Brudzinski sau cefalee severă;
4. manifestări de CF complexă;
5. o lentoare a „clarificării” status-ului mental postcritic și
6. tratament anterior cu antibiotice.

De aceea efectuarea de rutină a puncției lombare în CF simple nu este necesară. EEG și imagistica craniană nu constituie investigații de rutină în evaluarea unei CF simple. În continuare testele de diagnostic (studii ale sângelui și urinii) trebuie realizate numai pentru investigarea cauzei febrei [Ann Pediatr (Barc), 1996; Chamberlain și colab, 1988].

Tratamentul unui pacient care prezintă o convulsie febrilă este același ca și pentru alte tipuri de convulsii. Prioritatea inițială trebuie să fie focalizată pe stabilirea permeabilității căilor aeriene, a respirației și circulației urmată de terapia cu MAE a crizei convulsive.

Scăderea febrei cu antipiretice sau alte metode de reducere a febrei trebuie, de asemenea, să fie o parte a managementului de îngrijiri primare. În cazul în care, convulsiile persistă, primul medicament de alegere îl constituie benzodiazepinele. Fenitoina și fenobarbitalul pot fi administrate ca MAE de linia a doua în cazul unei activități convulsivante persistente [Ann Pediatr (Barc), 1999].

Totuși cele mai frecvente CF, sunt de durată scurtă și pacienții sunt aduși la spital pentru evaluare, după ce activitatea convulsivantă a cedat spontan. La acești pacienți terapia profilactică este controversată. Consensul este că medicația pe termen lung nu este necesară la cei mai mulți pacienți cu CF simple. După o CF, copiii care nu prezintă alți factori de risc pentru epilepsie (un istoric familial de epilepsie, o convulsie febrilă complexă sau o boală neurologică de bază) au

un risc de dezvoltare a epilepsiei pe timpul vieții de 1-2%, în comparație cu un risc de 0,5% la 1% la populația generală [Ann Pediatr (Barc), 1999]. În prezența a doi sau mai mulți factori de risc, riscul de epilepsie ulterioară este de 10%.

Terapia profilactică antipiretică nu este eficientă în reducerea riscului de recurență a convulsiilor febrile. Terapia cu MAE poate reduce recurența, dar nu previne dezvoltarea epilepsiei. Cei mai mulți copii cu CF nu necesită terapie anticonvulsivantă. În trecut, în managementul pe termen lung s-a utilizat fenobarbitalul. Pentru a fi eficient, fenobarbitalul trebuie administrat continuu, nu intermitent sau doar la debutul febrei. Efectele adverse asupra funcției cognitive și asupra comportamentului au limitat folosirea sa. Acidul valproic pare a fi, cel puțin tot așa de eficient, ca și fenobarbitalul în prevenirea recurenței CF, dar asocierea sa cu hepatotoxicitatea la copiii sub vârsta de 3 ani limitează utilizarea sa. Alte MAE ca fenitoina și carbamazepina nu sunt eficiente în prevenirea recurențelor. Diazepamul, 0,5 mg/kg/zi, administrat oral sau rectal, intermitent, de la debutul febrei s-a demonstrat a fi eficient ca și administrarea continuă a fenobarbitalului în prevenirea convulsiilor [(Ann Pediatr (Barc), 1999). Efectele adverse (ataxia, letargia și iritabilitatea) pot restrânge, de asemenea, folosirea acestei terapii. Profilaxia pe termen lung poate fi considerată numai în cazuri individualizate.

Pacienții cu CF simple pot fi în deplină siguranță la domiciliu, unde pot primi îngrijiri și tratament (la nevoie), din partea medicului de familie și a părinților care vor fi instruiți în ceea ce privește măsurile elementare de educație și terapie de prim ajutor.

Pacienții cu CF complexe sau prelungite, care necesită o terapie adecvată cu MAE, vor fi spitalizați în perioada crizelor sau postcriză.

BIBLIOGRAFIE

1. **Abramowicz M** – Drugs for epilepsy. *Med Lett Drugs Ther*, 1995, 37, 37-40.
2. **Barron T** – The child with spells. *Pediatr Clin North Am*, 1991, 38(3), 711-724.
3. **Barone SR, Kaplan MH, Krilov LR** – Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr*, 1995, 127, 95-97.
4. **Baulac S, Haberfeld G, Gourfinkel An I et al** – First genetic evidence of GABA (A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the $\alpha 2$ -subunit gene. *Nat Genet*, 2001, 28, 46-48.
5. **Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel An I et al** – A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q23 *Am J Hum Genet*, 1999, 65, 1078-1085.
6. **Berg AT, Shinnar S** – Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short term outcome. *Neurology*, 1996, 1147, 562-568.
7. **Bergin AM** – Pharmacotherapy of pediatric epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4, 421-431.
8. **Berner S, Kaplan AM** – Evolution of neonatal seizures. *Pediatr Clin North Am*, 1994, 41, 1069-1104.
9. **Bui T, Delgado C, Simon H** – Infant seizures not so infantile: first-time seizures in children under six months of age presenting to the ED. *Am J Emerg Med*, 2002, 20, 518-520.
10. **Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C et al** – A prospective randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care*, 1997, 13, 92-94.
11. **Chamberlain JM, German RL** – Occult bacteremia in children with simple febrile seizures. *Am J Dis Child*, 1988, 142, 1073-1076.
12. **Chiu SS, Tse CYC, Lau YL et al** – Influenza A infection in an important cause of febrile seizures. *Pediatr*, 2001, 108, e63.
13. **Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures**. Practice parameter long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Ann Pediatr (Banc)*, 1999, 103, 1307-1309.
14. **Cossette P, Riviello J, Carmant L** – ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. *Neurology*, 1999, 52(8), 1691-1694.
15. **Escagy A, Mac Donald BT, Meisler MH et al** – Mutations of SCN_{1A} encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS⁺². *Nat Genet*, 2000, 24, 343-345.

16. **Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA et al** – Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology*, 2001, 57(8), 1416-1421.
17. **Evans D, Levene M** – Neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998, 78, F 70-75.
18. **Farrar HC, Chande VT, Fitzpatrick DF et al** – Hyponatremia as the cause of seizures in infants: a retrospective analysis of incidence, severity and clinical predictors. *Ann Emerg Med*, 1995, 26, 42-48.
19. **Friedman MJ, Sharieff GQ** – Seizures in children. *Pediatr Clin N Am*, 2006, 53, 2, 257-277.
20. **Haafiz A, Kissoon N** – Status epilepticus. *N Engl J Med*, 1998, 338, 970-976.
21. **Hanahan UA, Fiallos MR, Orlowski JP** – Status epilepticus. *Pediatr Clin North Am*, 2001, 48, 683-694.
22. **Hirtz D, Ashwal S, Berg A et al** – Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children. *Neurology*, 2003, 60, 166-175.
23. **Jarrar RG, Buchhalter JR** – Therapeutics in pediatric epilepsy, part 1: the new antiepileptic drugs and the ketogenic diets. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78, 359-370.
24. **Lowenstein DH, Alldredge BK** – Status epilepticus. *N Engl J Med*, 1998, 338, 970-976.
25. **Marks WJ, Garcia PA** – Management of seizure and epilepsy. *Am Fam Physician*, 1998, 57(7), 1589-1600.
26. **McAbbe GN, Wark JE** – A practical approach to uncomplicated seizures in children. *Am Fam Physician*, 2000, 62(5), 1109-1116.
27. **Nelson KB, Ellenberg JH** – Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med*, 1976, 295, 1029-1033.
28. **Ng E, Klinger G, Shah V et al** – Safety of benzodiazepines in newborns. *Ann Pharmacother*, 2002, 36, 1150-1155.
29. **Plouin Perrine, Kaminska Anna, Moutard Marie-Laure, Soufflet Christine** – L'EEG en Pédiatrie. John Libbey, 2005.
30. **Popescu V** – Diagnosticul diferențial al epilepsiei cu alte evenimente clinice paroxistice nonepileptice. *Revista Română de Pediatrie*, 2005, LIV, 3, 201-216.
31. **Popescu V** – Convulsile febrile. *Revista Română de Pediatrie*, 2005, LIV, 1, 7-12.
32. **Popescu V** – Clasificarea epilepsiilor și sindroamelor epileptice. *Revista Română de Pediatrie*, 2005, LIV, 1, 13-24.
33. **Popescu V** – Principii generale în managementul epilepsiei copilului. *Revista Română de Pediatrie*, 2005, LIV, 1, 25-35.
34. **Popescu V** – Medicamente antiepileptice în terapia pediatrică. *Revista Română de Pediatrie*, 2005, LIV, 1, 58-67.
35. **Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures**. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Ann Pediatr (Barc)*, 1996, 97, 769-772.
36. **Rennie JM, Boylan GB** – Neonatal seizures and their treatment. *Curr Opin Neurol*, 2003, 16, 177-181.
37. **Reuter D, Brownstein D** – Common emergent pediatric neurologic problems. *Emerg Med Clin North Am*, 2002, 20(1), 155-176.
38. **Russell RJ, Parks B** – Anticonvulsivant medications. *Pediatr Ann*, 1999, 28, 238-245.
39. **Scarfone RJ, Pond K, Thompson K et al** – Utility of laboratory testing for infants with seizures. *Pediatr Emerg Care*, 2000, 16, 309-312.
40. **Scheuer ML, Pedley TA** – The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med*, 1990, 323, 1468-1474.
41. **Scott RC, Besag FM, Neville BG** – Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence a randomized trial. *Lancet*, 1999, 353, 623-626.
42. **Selbst SM, Clancy R** – Pseudoseizures in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*, 1996, 12(3), 185-188.
43. **Shinnar S, Berg AT, Moshe SL et al** – The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood an extended follow-up. *Pediatr*, 1996, 98, 216-225.
44. **Shneker BF, Fountain NB** – Epilepsy. *Dis Mon*, 2003, 49, 426-478.
45. **Stafstrom C** – Neonatal seizures. *Pediatr Rev*, 1995, 16, 248-255.
46. **Trainor JL, Hampers LC, Krug SE et al** – Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med*, 2001, 8, 781-787.
47. **Trevathan E** – Infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol*, 2002, 17 (Suppl 2), 2S9-2S22.
48. **Vilke GM, Sharieff GQ, Marino A et al** – Midazolam for the treatment of out of hospital pediatric seizures. *Prehosp Emerg Care*, 2002, 6, 215-217.
49. **Vining EP** – Pediatric seizures. *Emerg Med Clin North Am*, 1994, 12(4), 973-988.
50. **Vining EP, Freeman JM** – Where, why, and what type of therapy. *Pediatr Ann*, 1985, 14, 741-745.
51. **Vining EP, Freeman JM, Ballaban – Gil K et al** – A multi-center study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol*, 1998, 55(11), 1433-1437.
52. **Wallace RH, Wang DW, Singh R et al** – Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺ channel β_1 subunit gene SCN 1B. *Nat Genet*, 1998, 19, 366-370.
53. **Warden CR, Zibulewsky J, Mace S et al** – Evaluation and management of febrile seizures in the out of hospital and emergency department settings. *Ann Emerg Med*, 2003, 41, 215-222.
54. **Wheless J** – Treatment of acute seizures and status epilepticus in children. *J Child Neurol*, 1999, 20, S47-51.
55. **Whillie E, Friedman D, Lüders H et al** – Outcome of psychogenic seizures in children and adolescents compared with adults. *Neurology*, 1991, 41, 742-744.
56. **Wolf SM, Ochoa JG, Conway EE** – Seizure management in pediatric patients for the nineties. *Pediatr Ann*, 1998, 27, 653-664.
57. **Zupance ML** – Neonatal seizures. *Pediatr Clin North Am*, 2004, 51, 961-978.