

Le convulsioni febbrili

Le convulsioni febbrili rappresentano un fenomeno benigno, di elevata frequenza nella pratica clinica, sebbene destino paura e incertezza nei genitori e portino talvolta ad un eccesso di accertamenti e provvedimenti terapeutici. Una corretta informazione e supporto ai genitori sono necessari per garantire un'adeguata gestione e follow-up dei pazienti.

Sara Rossin, Liviana Da Dalt

Pronto Soccorso Pediatrico e Pediatria d'Urgenza, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale-Università di Padova

ABSTRACT

There are three fundamental reasons why we believe that 'a remind' is still worthwhile on the topic, although well known to the pediatrician, of Febrile Convulsions: their high prevalence, and therefore the impact in clinical practice both inside and outside hospital; the overtreatment in terms of tests, therapies, hospitalizations that many children still receive, despite their predominantly benign nature; the fear, anxiety, uncertainty they leave in parents, which must be carefully mitigated through correct information/education.

ABSTRACT

Tre sono le ragioni fondamentali per le quali riteniamo che 'una riflessione' sia ancora meritevole sul tema, pur ben noto al pediatra, delle Convulsioni Febbrili: la loro elevata frequenza, e quindi l'impatto nella pratica clinica sia a livello di ospedale che di ambulatorio; l'eccesso di interventi in termini di accertamenti, terapie, ricoveri che molti bambini ancora ricevono, a fronte della loro prevalente benignità; la paura, l'ansia, l'incertezza che lasciano nei genitori, che va attentamente contenuta attraverso una corretta informazione/educazione.

LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Le Convulsioni Febbrili (CF) sono l'evento convulsivo più comune nell'infanzia, si verificano nel 2-5% dei bambini sani nella fascia di età compresa fra 6 mesi e 6 anni (picco della prima crisi tra 15 e 18 mesi). Esse si presentano durante un episodio di febbre, non dovuto ad una affezione acuta del Sistema Nervoso, in un bambino senza precedenti neurologici - ovvero senza fattori etiologici indicativi di danno cerebrale pre, peri o postnatale, con normale sviluppo psicomotorio e assenza di precedenti episodi convulsivi in apiressia (1). Non è necessario che la febbre sia stata rilevata prima della crisi, ma deve essere presente almeno nell'immediato post critico.

Le CF si dividono in semplici e complesse sulla base della durata, della ricorrenza durante lo stesso episodio febbrile e della presenza di deficit focali; le specifiche caratteristiche sono evidenziate in tabella 1.

La maggior parte delle CF sono generalizzate e tonico-cloniche e circa il 30% presentano uno o più caratteristiche di complessità. Lo stato di male febbrile (definizione concettuale/fisiopatologica = crisi della durata 20-30 minuti; definizione operativa per l'avvio del trattamento: > 5 minuti) avviene in circa il 5% dei casi (2).

A fronte di questo la gran parte delle CF si risolve spon-

Caratteristiche delle convulsioni febbrili

| Convulsioni febbrili semplici | Convulsioni febbrili complesse |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Crisi generalizzate (generalmente tonico cloniche; anche se sono possibili crisi toniche e atoniche) • Durata < 15 minuti • Si verificano una sola volta nell'arco di 24 ore | <ul style="list-style-type: none"> • Presenza di segni focali (es. clonie ad un arto/emisoma oppure evidente deviazione dello sguardo all'esordio della crisi) • Durata > 15 minuti • Ricorrenza nell'arco di 24 ore • CF non seguita da una completa ripresa del normale stato di vigilanza entro un'ora |

Tabella 1

taneamente con una durata media calcolata minore di 4 minuti. L'esatta patogenesi delle CF non è ancora completamente chiarita e probabilmente è multifattoriale: predisposizione genetica, infezioni virali e vaccinazioni sono fattori di rischio comuni che possono agire su un sistema nervoso vulnerabile in via di sviluppo. L'aver un parente di primo o secondo grado con una storia di CF è un fattore di rischio, pur mancando l'identificazione di singoli geni che definiscono tale suscettibilità (3).

La febbre rappresenta la fisiologica risposta alle infezioni con rilascio di alti livelli di citochine a cui può essere attribuita l'alterazione della normale funzione cerebrale alla base delle convulsioni. Il rischio di CF è correlato al valore di temperatura raggiunto e la soglia convulsiva varia a seconda dell'età anagrafica e della suscettibilità individuale.

Le più frequenti infezioni associate a CF sono le infezioni virali (HHV6, Influenza virus, Adenovirus e Parainfluenza), spesso con interessamento delle alte o basse vie respiratorie e del tratto gastrointestinale, più rare le infezioni batteriche come otite media acuta e polmonite ed eccezionale la condizione in cui la CF sia espressione di una meningite (< 1%) (4).

È stato dimostrato che alcuni preparati vaccinali comportano un rischio di CF (5). Il vaccino maggiormente in causa è il vaccino per morbillo-rosolia-parotite, particolarmente quando associato a varicella (6-7). A fronte di questo vi è consenso nel dire che questo rischio è comunque basso, e non deve compromettere l'aderenza alle vaccinazioni, così come dopo una vaccinazione, non va raccomandata una terapia antipiretica con lo scopo di prevenire l'insorgenza di una crisi.

L'APPROCCIO CLINICO: ENFASI SU 'INTERVENTI RAGIONATI'

Valutazione clinica

L'approccio al bambino con CF varia in relazione alle condizioni cliniche alla prima osservazione.

Se la crisi è **ancora in atto** il bambino necessita di immediata stabilizzazione in base all'approccio ABCDE (Airway, Breathing, Circulation, Disability and Exposure) unito ad un'immediata misurazione della glicemia e di trattamento per interruzione dell'attività convulsiva con utilizzo di farmaci antiepilettici (vedi avanti). La valutazione del bambino a **crisi risolta** si basa su un attento esame obiettivo e su un'accurata anamnesi. L'esame obiettivo generale deve comprendere la valutazione dei parametri vitali, dello stato coscienza, la ricerca di segni suggestivi di localizzazione di infezione quale causa della febbre completati da un esame neurologico completo. Da ricordare che dopo una CF può permanere uno stato post-critico con sonnolenza e iporeattività che usualmente si risolve entro la prima e che l'esame neurologico deve ritornare normale; unica eccezione è rappresentato dalla 'paralisi di Todd' caratterizzata da una paralisi focale monolaterale, che generalmente colpisce le parti distali degli arti, anche questa a risoluzione spontanea (ore, più raramente giorni).

L'anamnesi deve includere le caratteristiche della crisi (durata, descrizione, presenza di una fase post critica, episodi ripetuti nelle 24 ore), le caratteristiche della febbre (entità, durata, recente uso di antibiotici...) e la storia precedente (con particolare riferimento a stato vaccinale e al rischio neurologico).

| Più comuni diagnosi differenziali | |
|--|---|
| Sincope febbrile | Perdita di coscienza di breve durata (secondi) Assenza di sonno post critica |
| Brivido febbrile | Percezione di freddo Tremori involontari Non perdita di coscienza |
| Convulsione secondaria a infezioni del SNC | Irritabilità, letargia, depressione persistente dello stato di coscienza, segni meningei, deficit neurologico |
| Convulsione non febbrile | Assenza di febbre prima, durante e dopo la crisi |

Tabella 2

Anamnesi ed esame obiettivo permettono di definire una CF come semplice o complessa e di escludere la maggior parte delle diagnosi differenziali (vedi tabella 2).

Interruzione dell'attività convulsiva

La maggior parte delle CF sono autolimitanti e per lo più terminano prima dell'arrivo dei soccorsi. Se invece la durata è superiore ai 5 minuti la risoluzione spontanea è improbabile e il trattamento farmacologico è imperativo. Questo anche ricordando la possibile, seppur dibattuta, associazione tra stato di male prolungato e danno citotossico cerebrale ad evoluzione in sclerosi temporo-mesiale e rischio successivo di epilessia secondaria.

I farmaci di prima scelta per le crisi in atto sono le benzodiazepine e non deve essere intanto dimentica-

to il trattamento della febbre (tabella 3). In ambiente ospedaliero è la via endovenosa quella di prima scelta e i farmaci raccomandati sono Lorazepam e Diazepam. Una Cochrane del 2018 ben evidenzia per questi farmaci la stessa efficacia sulla cessazione della crisi e gli stessi effetti in termini di depressione respiratoria (8). In caso di non risposta a uno di tali farmaci si può ricorrere ad una diversa benzodiazepina per via endovenosa, il Midazolam, molto efficace ma gravato da maggior impatto sulla funzione respiratoria che va quindi attentamente monitorata.

La via intramuscolare può essere una via alternativa in caso di accesso venoso non disponibile, in particolare in un contesto di assistenza extraospedaliera; il farmaco appropriato a tal fine è il Midazolam (9). L'utilizzo del Diazepam per via endoretale va invece riservata

| Terapia di prima linea | |
|---|---|
| Crisi in atto | Accesso venoso non disponibile |
| Midazolam IM 0.2 mg/kg (MAX 10 mg) | Diazepam EV 0.5 mg/kg (MAX 10 mg) |
| Diazepam ER < 10 kg 0.5 mg/kg >10 kg (10 mg) | Lorazepam EV 0.1 mg/kg (MAX 4 mg) |
| | Midazolam EV 0.2 mg/kg (MAX 5 mg) |
| Febbre | |
| I due farmaci indicati nel trattamento della febbre in pediatria sono Ibuprofene e Paracetamolo | |

Tabella 3

al solo trattamento domiciliare. Nei rari casi di mancata risposta alle benzodiazepine per via endovenosa è mandatorio il passaggio ai farmaci di seconda linea per lo stato di male convulsivo, la cui trattazione è al di fuori di questa nostra relazione così come lo è il trattamento della febbre che, anche in caso di CF, rimane invariato rispetto alle indicazioni generali per l'età evolutiva (8).

Accertamenti e destinazione

Posta diagnosi di CF semplice, accertamenti biochimici di laboratorio (emocromo, PCR, esame urine, elettroliti sierici) non sono raccomandati in maniera routinaria con il solo scopo di definire la causa della crisi. Essi trovano invece indicazione per identificare la causa della febbre nei bambini con un quadro clinico suggestivo di infezione severa (polmonite, infezione delle vie urinarie, osteomielite, artrite settica,...) ricordando che il fatto di aver avuto una CF semplice, in un bambino *'well appearing'* a crisi risolta, non aumenta tale rischio.

Ancor più forti sono le raccomandazioni di non eseguire routinariamente la puntura lombare considerato il bassissimo rischio di associazione tra CF semplice e infezione del SNC (10). Le raccomandazioni della American Academy of Pediatrics a tal proposito sono di eseguire tale esame obbligatoriamente in tutti i bambini con segni meningei o con storia e esame clinico suggestivo di infezione intracranica (irritabilità/letargia persistente, fontanella bombata, rigor, segni di Kernig o Brudzinski...) e di considerarla in maniera opzionale nei bambini tra i 6 e i 12 mesi non vaccinati (o con stato vaccinale non noto) o in quelli già sottoposti a trattamento antibiotico che potrebbe mascherare i segni di una meningite (1,11).

Più controversa è la scelta di eseguire accertamenti nei bambini con CF complessa anche in considerazione all'eterogeneità clinica che porta a tale definizione. In tali casi l'esame obiettivo neurologico a crisi risolta deve essere la guida più importante per le decisioni cliniche ricordando che assai pochi bambini con CF complessa presentano meningite batterica in assenza di altri segni clinici di questa malattia (12, 13).

Le raccomandazioni sull'esecuzione dell'EEG sono di non eseguire tale esame nei bambini neurologicamente sani che abbiano presentato una CF semplice.

Non vi è infatti evidenza che in tali bambini un EEG, eseguito sia poco dopo la crisi che a distanza, possa predire il rischio di ricorrenza o lo sviluppo di epilessia negli anni successivi e che interventi basati su risultati dell'EEG possano modificare l'outcome (13-14). Neppure il neuroimaging è raccomandato nella valutazione routinaria di tali bambini considerato la natura funzionale intrinseca nella definizione di CF semplice. Nei bambini con CF complessa anche l'utilizzo di esami strumentali è controverso. Di fatto vi sono evidenze che il rischio di anomalie intracraniche nei pazienti con CF complessa è basso (13).

A fronte di questo nella pratica clinica la soglia per l'esecuzione di EEG e neuroimaging è più bassa in particolare se la crisi è focale o prolungata, se vi sono più elementi che definiscano la crisi come complessa o se vi è una storia familiare di epilessia (12).

I bambini con una CF semplice, *well appearing* non necessitano di ricovero; è invece consigliato un periodo di osservazione di 4-6 ore, tempo utile per confermare la stabilità delle condizioni generali dopo la risoluzione della crisi, per definire la causa della febbre e, non meno importante, per educare i genitori sul tema delle convulsioni (15).

Al contrario, bambini con CF complessa o che presentano anomalie all'esame obiettivo neurologico o nel caso in cui non sia possibile garantire un corretto follow up è indicato il ricovero.

IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE E LE INFORMAZIONI AI GENITORI

Quattro sono le comuni grandi paure che i genitori raccontano vivendo l'esperienza di una CF nel loro bambino: che la crisi possa portare a morte, che ad essa possano conseguire un declino intellettivo o lo sviluppo di epilessia, che si ripeta nel tempo.

I primi due punti di fatto non necessitano di discussione perché anche se vi è un rischio teorico di morte durante una crisi (aspirazione, arresto respiratorio, traumatismo...) questa non è però mai stata riportata e d'altro canto vi sono evidenze che la performance neurocognitiva nei bambini che hanno sofferto di una o più CF è assolutamente sovrapponibile a quella dei coetanei della popolazione generale (16, 17, 18, 19).

Più articolate sono le considerazioni relative a CF e sviluppo futuro di epilessia.

Se da un lato infatti i bambini con CF semplice hanno sostanzialmente lo stesso rischio della popolazione generale di sviluppare epilessia entro i 7 anni di età (circa 1%), vi sono evidenze che tale rischio è, anche se di poco, più alto in caso di episodi multipli, o di insorgenza delle crisi prima dei 12 mesi di vita o di familiarità per epilessia (2,4% entro i 25 anni di vita). Tale rischio aumenta anche in caso di CF complesse, tanto più quanto più numerosi sono le caratteristiche di complessità che caratterizzano le crisi (19).

A fronte di ciò nessun studio ha dimostrato che una terapia specifica delle CF possa ridurre il rischio di sviluppo di epilessia e sono sempre più forte le ipotesi a sostegno che alla base di questo vi possa essere una predisposizione genetica che solo il tempo potrà rendere manifesta e che nessun intervento preventivo potrà modificare (18-20).

Il rischio di ricorrenza delle crisi rimane pertanto la problematica vera di cui discutere con i genitori per una loro chiara consapevolezza e capacità di gestione nel tempo. Tale rischio si attesta intorno al 30% dopo una prima crisi, ma raggiunge il 50% se questa insorge entro il primo anno di vita o ha una seconda recidiva (9).

Strategie farmacologiche per il contenimento di tale rischio sono state oggetto di studi molteplici, ma a eventuali benefici dimostrati sono sempre corrisposti importanti effetti avversi.

Questo è comprensibilmente vero per l'uso cronico di antiepilettici (primo il Phenobarbital, con effetti avversi a lungo termine soprattutto sul comportamento) ma anche per l'uso intermittente di Diazepam per via orale che, somministrato all'esordio dell'episodio febbrile e successivamente ogni 8 ore per le prime 24 ore, si è dimostrato ridurre l'incidenza delle crisi a fronte però di un rischio di rendere difficile la valutazione dello stato di coscienza e di mascherare un'eventuale malattia del Sistema Nervoso Centrale in oltre il 30% dei pazienti. Benvenuta a chiarire il dibattito su questo tema è stata una revisione sistematica Cochrane del 2017, le cui conclusioni sono che, data la natura benigna delle CF, l'uso routinario di questi farmaci al fine di ridurre la ricorrenza non è raccomandato (21, 22).

Altro tema oggetto di molti studi negli anni ha riguardato l'efficacia sulla prevenzione delle crisi di un sistematico trattamento con antipiretici (Paracetamolo e Ibuprofene) somministrati regolarmente (ogni 6-8 ore)

nel corso di ogni episodio febbrile, con risultati cumulativi, riassunti nella stessa Cochrane indicativi di un 'non beneficio'.

Uno studio retrospettivo più recente sembrerebbe aggiungere elementi a favore di un potenziale beneficio del Paracetamolo (22), riteniamo però senza evidenze tali da indicarne l'uso preventivo nella pratica clinica. Di tutto questo i genitori devono essere informati, con enfasi particolare sulla benignità della crisi da poco vissuta e delle eventuali recidive.

A fronte di questo ai genitori deve essere affidata la responsabilità di un trattamento precoce di una possibile nuova crisi (qualora non a risoluzione spontanea) finalizzato al prevenire la sua possibile evoluzione in stato di male. Il farmaco tradizionalmente utilizzato a tal fine è il Diazepam per via endorettale (tabella 3) unito a corretti interventi di protezione delle vie aeree durante la crisi. Il Midazolam per via orale è una possibile efficace alternativa, ma nel nostro Paese il farmaco è al momento soggetto a limitazione prescrittiva (8).

Solo attraverso una corretta informazione e un attento supporto ai genitori si può riuscire nell'intento da un lato di garantire al bambino un corretto follow-up e dall'altro di ridurre l'ansia e minimizzare l'impatto delle CF sulla famiglia.

Bibliografia

1. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2):389-394.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH., A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.
3. Tejani, N.R., Febrile Seizure. 2015. Available online: <http://emedicine.medscape.com/article/801500-overview> accessed on 11 October 2018
4. Oluwabusi T, Sood S.K., Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Review. Curr Opin*

- Pediatr. 2012 Apr;24(2):259-65. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283506765
5. Francis JR, Richmond P, Robins C, et al. An observational study of febrile seizures: the importance of viral infection and immunization. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):202
 6. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics.* 2014; 134(2):325-337
 7. Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E, et al. Effect of age on the risk of fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA Pediatr.* 2013;167(12):1111-1117.
 8. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(1):CD001905.
 9. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W, NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):591-600. doi: 10.1056/NEJMoa1107494.
 10. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, et al. Risk of bacterial meningitis in children 6 to 11 months of age with a first simple febrile seizure: a retrospective, cross-sectional, observational study. *Acad Emerg Med.* 2015; 22(11):1290-1297.
 11. Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh L. D., Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. Review. *BMJ* 2015 Aug 18;351:h4240.doi: 10.1136/bmj.h4240.
 12. Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J Child Neurol.* 2013 Jun;28(6):762-7. doi: 10.1177/0883073813483569. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23576415 Review
 13. Kimia AA, Ben-Joseph E, Prabhu S, et al. Yield of emergent neuroimaging among children presenting with a first complex febrile seizure. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28(4):316-321.
 14. Hofert SM, Burke MG. Nothing is simple about a complex febrile seizure: looking beyond fever as a cause for seizures in children. *Hosp Pediatr.* 2014;4(3):181-187
 15. Callegaro S, Titomanlio L, Donegà S, Tagliaferro T, Andreola B, Gibertini GG, Park SY, Smail A, Mercier JC, Da Dalt L. Implementation of a febrile seizure guideline in two pediatric emergency departments. *Pediatr Neurol.* 2009 Feb;40(2):78-83. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.008.
 16. Vestergaard M, Pedersen MG, Ostergaard JR, Pedersen CB, Olsen J, Christensen J. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet.* 2008;372(9637):457-463.
 17. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med.* 1998; 338(24):1723-1728).
 18. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile Seizures: Clinical Practice Guideline for the Long-term Management of the Child With Simple Febrile Seizures. *Pediatrics.* June 2008, 121 (6) 1281-1286; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0939>
 19. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med.* 1987;316(9):493-498.
 20. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002;17(suppl 1): S44-S52
 21. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2):CD003031.
 22. Murata S, Okasora K, Tanabe T, et al. Acetaminophen and febrile seizure recurrences during the same fever episode. *Pediatrics.* 2018;142(5): e20181009