

Aktuálny pohľad na problematiku febrilných kŕčov

Stanislava Suroviaková, Peter Ďurdík, Denisa Raffajová,
Marek Pršo, Filip Olekšák, Peter Bánovčín

Klinika detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine
a Univerzitná nemocnica Martin

Febrilné kŕče (FK) sú najčastejšie záchvatovité ochorenie detského veku, s výskytom väčšinou v úvode febrilného ochorenia. Definujeme ich ako záchvat s horúčkou u dieťaťa medzi 6. a 60. mesiacom veku, ktorý nie je spôsobený intrakraniálnou infekciou, metabolickým rozvratom či anamnézou afebrilných záchvatov. Presný mechanizmus vzniku nie je objasnený. Predpokladá sa, že na vzniku FK sa vzájomne podieľajú genetické a environmentálne faktory, väčšinou majú silnú genetickú predispozíciu a takmer vždy benígny priebeh s vynikajúcou prognózou, ktorá vyžaduje minimálne ovplyvnenie prostredníctvom diagnostických a terapeutických intervencií.

Kľúčové slová: horúčka, febrilné kŕče, dieťa

Current view of febril democracy problems

Febrile seizures (FS) are the most common seizure disorder of childhood, that are mostly an introduction into febrile disease. FS are defined as seizures in association with febrile illness occurring in a child aged between 6 and 60 months in the absence of a central nervous system infection, metabolic disturbance or history of afebrile seizures. Causative factors of FS have not been completely identified. FS have a multifactorial inheritance, suggesting that both genetic and environmental factors are causative. FS have a major genetic predisposition and nearly always have a benign outcome with excellent prognosis requiring minimum diagnostic and therapeutic interventions.

Keywords: fever, febrile seizures, child

Pediatrics (Bratisl.) 2018; 13 (4): 179-184

Úvod

Už v 90. rokoch minulého storočia boli febrilné kŕče (FK) klasifikované ako syndróm na základe určitých presne definovaných charakteristík: všeobecne sa FK vyskytujú vo vekovo obmedzenom rozmedzí, väčšina detí po epizóde FK vykazuje fyziologický neurologický vývoj a nie sú asociované so štrukturálnymi alebo vývojovými anomáliami centrálného nervového systému, hoci existencia niektorých patologických komorbidít môže predstavovať potenciálne vyššie riziko vzniku FK⁽¹⁸⁾.

Samotná definícia FK sa v priebehu posledných desaťročí výrazne menila a upravovala. V roku 1980 Národný inštitút zdravia (National Institutes of Health – NIH) definoval FK ako abnormálne, náhle excesívne, elektrické výboje neurónov s následnou synchronizáciou, ktoré sa vyskytujú u detí medzi 3. mesiacom a 5. rokom veku a sú asociované s horúčkou, ale pri absencii intrakraniálnej infekcie alebo inej definovanej príčiny. Medzinárodná liga proti epilepsii (International League against Epilepsy – ILAE) v roku 1993 klasifikovala FK ako záchvaty, ktoré sa objavujú u detí po 1. mesiaci veku a sú asociované s febrilným ochorením, ktoré nie je spôsobené neuroinfekciou, bez anamnézy predchádzajúcich neonatálnych alebo neprovokovaných záchvatov a nespĺňajú kritériá iných symptomatických záchvatov. Nedávno Americká pediatričná akadémia (American Academy of Pediatrics – AAP) vytvorila aktuálne platnú definíciu FK ako záchvatov u dieťaťa vo veku medzi 6. a 60. mesiacom pri febrilnom ochorení, ktoré nie je spôsobené neuroinfekciou, metabolickým rozvratom a nie je prítomná anamnéza afebrilných záchvatov⁽²³⁾.

Výrazné zmeny sa netýkajú len úpravy definície FK, ale zásadným spôsobom sa počas posledných desaťročí menil pohľad na odporúčané diagnostické a terapeutické postupy. V nasledujúcom článku prezentujeme aktuálny pohľad na problematiku febrilných kŕčov, vrátane sporných otázok týkajúcich sa diagnostiky, manažmentu a prognózy.

Definícia, epidemiologická situácia

Termín **febrilné kŕče** sa používa na definíciu záchvatov s horúčkou u dieťaťa medzi 6. a 60. mesiacom veku života, ktoré nie sú spôsobené neuroinfekciou či metabolickým rozvratom a pacienti nemajú anamnézu afebrilných záchvatov⁽³⁴⁾. Livingston už v 70. rokoch minulého storočia diferencoval FK na dve odlišné skupiny: nekomplikované FK (simplexné) a komplikované FK (komplexné)⁽³⁰⁾.

Nekomplikované FK (NFK) sú charakterizované krátkymi (v trvaní prevažne do 5 minút) generalizovanými klonickými, event. tonicko-klonickými záchvatmi alebo len atóniou a poruchou vedomia, väčšinou s rýchlym návratom k plnému vedomiu⁽³⁴⁾.

Komplikované FK (KFK) predstavujú fokálne záchvaty a/alebo prolongované záchvaty (trvajúce viac než 10 – 15 minút) a/alebo mnohopočetné záchvaty (výskyt viac než jednej epizódy FK počas 24 hodín alebo v priebehu jedného horúčkovitého ochorenia). Do skupiny KFK zaraďujeme aj **febrilný status epilepticus (FSE)**, ktorý predstavuje kontinuálnu či intermitentnú kŕčovú aktivitu bez návratu k vedomiu v trvaní viac než 30 minút⁽³⁴⁾.

FK sú najčastejšie sa vyskytujúce paroxyzmálne epizódy v detskom veku. V Západnej Európe a USA postihujú približne 2 – 5 % detí vo veku 6 až 60 mesiacov. V Ázii je ich výskyt vyšší, v Japonsku 3,4 – 9,3 % detí. Na Guame sa opisuje najvyššia prevalencia až 14 %. Vrchol incidencie ochorenia je vo veku 18 mesiacov⁽²³⁾.

Etiopatogenéza

Je známe, že FK majú v niektorých prípadoch familiárny výskyt, v iných sa vyskytujú sporadicky, aj preto sa predpokladá, že na ich vzniku sa vzájomne podieľajú genetické a environmentálne faktory⁽²³⁾. Genetická predispozícia zohráva významnú úlohu pri rozvoji FK, čo podporujú aj mnohé populačné štúdie, ktoré demonštrujú zvýšený familiárny výskyt. Zároveň ako najčastejší rizikový faktor ich vzniku sa uvádza prítomnosť FK u príbuzných prvého a druhého stupňa, pričom toto riziko stúpa s počtom príbuzných s touto anamnézou⁽³²⁾. Pozitívna rodinná anamnéza (RA) bola zistená u 25 – 40 % pacientov s FK, z toho incidencia u súrodencov predstavuje 20,7 %, u rodičov 10,9 % a príbuzných prvého stupňa 14,1 %⁽²⁰⁾.

Z mnohých klinických a genetických štúdií je evidentné, že gény spojené s febrilnými kŕčmi sú odlišné od tých, ktoré sú asociované s afebrilnými záchvatmi. Vznik FK je spájaný s mnohými génovými lokusmi, ktorých je v súčasnosti identifikovaných 11 (s označením FEB1-FEB11) a s pravdepodobne autozomálne dominantnou dedičnosťou. Genetické pozadie FK zodpovedá za reguláciu rôznych procesov, moduláciu imunitnej odpovede, neuronálnej excitability a taktiež interakcie s exogénnymi faktormi⁽⁴⁰⁾. Scheffer a Berkovic⁽⁴³⁾ vo svojej práci prvýkrát definovali syndróm, ktorý detegovali u viacerých členov v jednej austrálskej rodine. Ochorenie pomenovali generalizovaná epilepsia s FK+ (GEFS+) na základe vysokej prevalencie FK a generalizovanej epilepsie. V súčasnosti sa pre toto ochorenie používa termín **genetické epilepsie s FK+** (GEFS+) a sú najčastejšie podmienené mutáciami génu SCN1A pre α -1 podjednotku sodíkového kanála či génu SCN1B pre β -1 podjednotku sodíkového kanála. Ide o relatívne časté ochorenie, klinicky však veľmi variabilné, a to aj v rámci jednej postihnutej rodiny. Manifestujú sa širokým spektrom fenotypov, ktoré spája zvýšená tendencia k záchvatom pri horúčke. Odhaduje sa, že fenotypov tohto ochorenia je mnoho, od NFK cez FK+ (pretrvávajú FK aj po 5. či 6. roku veku, prípadne sa vyskytujú aj afebrilné záchvaty) až po vážne epileptické encefalopatie typu epilepsie s myoklonicko-atonickými záchvatmi či Dravetovej syndrómu⁽³⁵⁾.

Presný patomechanizmus vzniku FK nie je objasnený. Pomocou animálnych modelov môžeme čiastočne vysvetliť niektoré aspekty ich vzniku. Hodnota telesnej teploty je u väčšiny pacientov podstatným faktorom provokujúcim záchvaty. Na signifikantnej skupine detských pacientov je dokázané, že záchvaty sa manifestujú väčšinou vo fáze vzostupu teploty alebo v následnom krátkom časovom intervale. V súbore pacientov Berg et al.⁽⁹⁾ zistili trvanie febrilit menšej než 1 hodinu pred začiatkom kŕčovej aktivity až u 44 % detí s FK, febrility trvajúce viac ako 24 hodín boli detegované len u 13 % pacientov. K podobným záverom dospeli ďalšie štúdie. Vzostup telesnej teploty alteruje mnohé neuronálne funkcie vrátane niektorých termocitlivých iónových kanálov, čo môže generovať vznik rozsiahlej synchronizovanej neuronálnej aktivity charakteristickej pre kŕčový stav. Taktiež k tomu prispieva inflamačný proces s produkciou prozápalových cytokínov, predovšetkým IL-1 β , ktorý v tejto

kaskáde pôsobí ako pyrogén a spúšťač záchvatov. Cytokín IL-1 β prostredníctvom mediátorov glutamátu a GABA zvyšuje excitabilitu neurónov. Zároveň sa pri hypertermii aktivuje syntéza tohto cytokínu v hipokampe^(35,41).

Ďalšími možnými mechanizmami vzniku FK je hyperventilácia indukovaná hypertermiou a respiračná alkalóza mozgového tkaniva, ktorá zvyšuje neuronálnu excitabilitu, čím sa tiež podieľa na patofyziológii kŕčových stavov⁽³⁾. Infekcia ľudským herpes vírusom 6 (HHV6) bola najčastejšie asociovaná s výskytom FK⁽⁴⁾, častejší výskyt FK je opísaný pri infekciách horných dýchacích ciest alebo vážnejších gastroenteritídach, spôsobených hlavne Shigellou. Pri žiadnom infekčnom ochorení nebolo dokázané priame postihnutie mozgu infekčným procesom, z toho vyplýva, že FK vznikajú ako dôsledok genetickej predispozície a sú spôsobené tým, že membrána nezrelých neurónov je náchylná abnormálne reagovať na zvýšenie telesnej teploty⁽²⁹⁾.

Rizikové faktory

Rizikové faktory rozvoja prvých FK

V staršej škótskej štúdii⁽¹⁰⁾ autori identifikovali štyri hlavné faktory asociované so zvýšeným rizikom vzniku FK: pozitívna RA pre FK (prvo- alebo druhostupňové príbuzenstvo), popôrodná hospitalizácia dlhšia ako 28 dní, oneskorený psychomotorický vývoj (PMV) a pobyt dieťaťa v zariadení predškolského vzdelávania. Deti, u ktorých sú pozitívne 2 a viac z týchto rizikových faktorov, majú približne 28 % pravdepodobnosť vzniku FK. Rýchlosť vzostupu hypertermie sa nepovažuje za rizikový faktor vzniku FK⁽⁷⁾. Predčasne narodené deti (s gestačným vekom pod 31. gestačný týždeň, pôrodnou hmotnosťou pod 1500 g) majú vyššie riziko vzniku FK⁽⁴⁷⁾.

Rizikové faktory rekurencie FK

Mnohé publikované práce odhadujú, že približne tretina detí po prekonaní prvých FK zažije jednu až tri rekurencie a 10 % detí má tri a viac recidív FK. Medzi najčastejšie dokázané nezávislé prediktory recidivujúcich FK patrí (**tabuľka 1**): pozitívna RA na FK, výskyt prvých FK pred 18. mesiacom veku, nižšia teplota pri vzniku prvých FK (< 38,3 °C) a krátky časový interval medzi začiatkom horúčky a vznikom prvých FK (< 1 hodinu)⁽²³⁾. Prostredníctvom kombinácie týchto rizikových faktorov môžeme definovať riziko rekurencie FK. Berg et al.⁽⁸⁾ vo svojej prospektívnej štúdii uvádzajú, že deti, ktoré majú viac než 2 rizikové faktory, majú viac než 30 % a deti s 3 a viac rizikovými faktormi majú až 60 % pravdepodobnosť rekurencie FK do 2 rokov od prvého záchvatu. Dvojročné dieťa bez prítomnosti týchto rizikových faktorov má riziko rekurencie menej než 15 %. Riziko rekurencie FK sa znižuje s rastúcim maximom horúčky pri infekte, nie počas záchvatu⁽⁴²⁾. Ak iníciaľne FK boli prolongované, zvyšuje sa pravdepodobnosť, že rekurentné FK budú tiež prolongované⁽²³⁾. Medzi ďalšie rizikové faktory súvisiace s horúčkovým ochorením patrí dĺžka trvania horúčky pri predchádzajúcich FK a kratší interval medzi začiatkom horúčky a vznikom FK, ktorý významne zvyšuje riziko rekurencie. Shinnar a Glauser zistili, že riziko rekurencie FK počas jedného roka u detí, u ktorých sa objavili FK do 1 hodiny od začiatku horúčky, bolo 46 %, v skupine detí s intervalom od 1 do 24 hodín bolo 25 %, u detí s FK po 24 hodinách od začiatku horúčky toto riziko predstavovalo už iba 15 %⁽⁴²⁾. Možná súvislosť medzi pozitívnou RA na nevyprovokované záchvaty alebo epilepsiu a celkovým rizikom rekurentných

Tabuľka 1. Rizikové faktory pre rekurenciu FK a rozvoj epilepsie^(35,42)

Rekurentné FK	Rozvoj epilepsie
Definitívne rizikové faktory:	
pozitívna RA na FK	neurovývojová porucha
vek v čase prvých FK < 18 mesiacov	komplikované FK
nižšia teplota pri prvých FK (< 38,3°C)	pozitívna RA na epilepsiu
krátky časový interval medzi začiatkom horúčky a prvými FK (< 1 hodinu)	krátky časový interval medzi začiatkom horúčky a prvými FK (< 1 hodinu)
Možné rizikové faktory:	
pozitívna RA na epilepsiu	viac než 1 znak komplikovanosti FK
Nie sú rizikové faktory:	
neurovývojová porucha	pozitívna RA na FK
komplikované FK	vek v čase prvých FK < 18 mesiacov
viac než 1 znak komplikovanosti FK	nižšia teplota pri prvých FK (< 38,3°C)
pohlavie	pohlavie
etnicita	etnicita

FK je sporná. Niektoré štúdie uvádzajú mierny vzostup rizika rekurencie FK u detí s takouto pozitívnou RA, ale veľká americká populačná štúdia nedokázala signifikantný rozdiel medzi deťmi s epilepsiou v RA (25 %) a deťmi bez tejto záťaže (23 %)⁽¹⁾. Prítomnosť neurovývojovej poruchy alebo KFK nesúvisí s vyšším rizikom rekurencie. Pohlavie ani etnicita nie sú asociované s vyšším rizikom rekurencie FK⁽²³⁾.

Riziko rozvoja epilepsie

V súčasnosti sa uvádzajú štyri rizikové faktory, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť rozvoja epilepsie u detí po FK: neurovývojová porucha, pozitívna RA na epilepsiu, výskyt KFK, krátky časový odstup medzi horúčkou a prvými FK (< 1 hodinu). V staršej štúdii realizovanej pod záštitou NIH incidencia epilepsie u detí po FK, ale bez prítomnosti uvádzaných rizikových faktorov bola 1,1 %, čo predstavuje porovnateľné riziko s ostatnou populáciou 0,5 %⁽²⁾. Viaceré kohortové štúdie potvrdzujú, že riziko vzniku epilepsie po prekonaní jedného nekomplikovaného záchvatu FK sa významne neodlišuje od ostatnej populácie. Opakované epizódy NFK u detí do 1 roka veku vedú k miernemu zvýšeniu rizika epilepsie⁽¹⁷⁾. Prolongované FK aj FSE zvyšujú riziko rozvoja epilepsie viac ako neprolongované KFK. Faktory, ktoré sú asociované s vyšším rizikom rekurencie FK, ako maximálna výška horúčky pri prvých FK, výskyt FK v RA, vek v čase prvých FK, nepredstavujú vyššie riziko rozvoja epilepsie. Jediný spoločný rizikový faktor pre rekurenciu FK a rozvoj epilepsie je dĺžka trvania horúčky pred začiatkom FK⁽⁸⁾, čo môže predstavovať všeobecne vyššiu náchylnosť na rozvoj krčv v tejto skupine detí.

Typy epilepsie, ktoré sa rozvinú po prekonaných FK, sú variabilné a významne sa nelíšia od tých, ktoré sa vyskytnú u detí bez anamnézy FK⁽³⁵⁾. Aj keď stále ostáva sporná súvislosť medzi FK a neskorším rozvojom temporálnej epilepsie, podľa rakúskych autorov až 40 % dospelých pacientov s farmakorezistentnou temporálnou epilepsiou malo v anamnéze protrahovaný záchvat pri hypertermii v detstve⁽⁴⁶⁾. Na druhej strane mnohé prospektívne a populačné štúdie túto spojitosť nedokázali⁽⁴⁵⁾. Dôležitým poznatkom japonských autorov bol objav polymorfizmu v géne pre interleukín, ktorý spája prolongované FK s temporálnou epilepsiou pri hipokampálnej skleróze⁽²⁵⁾. KFK sa môžu manifestovať ako prvý prejav niektorých epileptických syndrómov, napr. ťažkej infantilnej myoklonickej epilepsie (Dravetovej syndrómu)⁽¹⁵⁾.

Diagnostika

Ako vyplýva už zo samotnej definície FK, základným diagnostickým manažmentom je promptné vylúčenie iných závažných príčin krčového stavu, ako je neuroinfekcia, metabolický rozvrat či afebrilné krče v anamnéze. Nevyhnutnou súčasťou úvodnej starostlivosti o dieťa po prekonaných FK je odber anamnézy s detailným zameraním na informácie o výskyte FK či epilepsie v rodine, o stave imunizácie dieťaťa, nedávnej antibiotickej (ATB) liečbe, trvaní záchvatu, prolongovanej pozáchvatovej fáze a prípadných fokálnych symptómov. Fyzikálne vyšetrenie sa zameriava na zhodnotenie stavu vedomia dieťaťa a prítomnosť meningálnych príznakov. V ďalšom kroku je dôležité potvrdiť, že išlo o febrilnú epizódu, určiť typ FK a klinickými vyšetreniami pátrať po etiológii febrilit^(16,35). U detí po NFK nie je vyšetrenie detským neurológom nevyhnutné⁽³⁴⁾.

Preto je z pohľadu pediatra zásadné po prvých FK zvážiť vyšetrenie likvoru, EEG a neurozobrazovacích vyšetrení.

Vyšetrenie likvoru

Najdôležitejším diferenciálno-diagnostickým krokom u dieťaťa s FK je vylúčenie sekundárneho záchvatu pri meningoencefalitíde⁽⁵⁾. Záchvaty sa vyskytujú až v 23 % prípadov meningitídy u detí a v 79 % sa prezentujú ako KFK. Aj keď je nepravdepodobné, že by sa záchvaty vyskytli ako jediný symptóm meningitídy, vo väčšine prípadov sú prítomné ďalšie príznaky meningitídy ako alterácia vedomia, dráždivosť, pozitívita meningálnych príznakov⁽¹⁹⁾. Preto je dôležité správne rozhodnúť, či realizovať vyšetrenie likvoru. V retrospektívnej kohortovej štúdii publikovanej Kimia et al.⁽²⁷⁾ na súbore 271 detí vo veku 6 až 18 mesiacov, ktoré podstúpili lumbálnu punkciu ako súčasť diagnostiky po prvej epizóde FK, u 10 % detí bola detegovaná v likvore pleocytóza, ale u žiadneho dieťaťa sa nepotvrdila bakteriálna meningitída. V inej štúdii autori⁽²⁶⁾ hodnotili prevalenciu akútnej meningitídy medzi 526 deťmi vo veku 6 až 60 mesiacov po prvej epizóde FK, len 3 zo 14 detí s likvorovou pleocytózou mali potvrdenú bakteriálnu meningitídu, čo predstavuje prevalenciu 0,9 %. Preto u väčšiny detí, ktoré nemajú po prebehnutnej epizóde FK známky neurologickej alterácie, nie je vyšetrenie likvoru nutné⁽³¹⁾. Odporúčania AAP z roku 2011 navrhujú uskutočniť LP u detí po NFK, ktoré majú pozitívne meningálne príznaky, u detí vo veku 6 – 12 mesiacov s nekompletným očkovaním proti Haemophilus influenzae typu B alebo Streptococcus pneumoniae a u detí s neznámym očkovacím statusom. Taktiež u detí, u ktorých už bola

začatá antibiotická liečba z dôvodu mitigovania priebehu neuroinfekcie⁽¹⁶⁾. Okrem odporúčaní AAP by sa vyšetrenie lumbálnou punkciou malo osobitne zvažovať v prípade, ak sa FK vyskytnú na druhý deň febrilného ochorenia alebo ak lekár na základe anamnézy a vyšetrení supponuje neuroinfekciu. Ďalšou možnou indikáciou na vykonanie LP je FSE⁽³¹⁾.

Vyšetrenie EEG

Pri diagnostike FK je EEG vyšetrenie málo prínosné. Na základe literárnych dát sa uvádza, že u detí po FK sa vyskytuje patologický EEG záznam v 2 až 86 % prípadov, čo je spôsobené heterogenitou študovanej populácie, odlišnou definíciou EEG abnormality a rôznym časovým odstupom EEG vyšetrenia od FK^(35,50). Abnormálny EEG záznam sa častejšie vyskytuje u starších detí s FK, u detí s pozitívnou RA na FK alebo po KFK, či u detí s neurovývojovým ochorením. Napriek prítomnej EEG abnormalite u týchto pacientov je klinický význam týchto abnormalít nejasný⁽²³⁾. V hodnotení rizika recidívy FK alebo vzniku epilepsie po prvých FK má EEG vyšetrenie nízku prediktívnu hodnotu. Na základe AAP sa neodporúča rutinne realizovať EEG u neurologicky zdravých detí po prekonaní NFK, odporúča sa doplniť EEG vyšetrenie u detí po KFK⁽¹⁶⁾. Niektoré práce uvádzajú, že fokálne paroxysmálne EEG abnormality sú asociované s vyšším neskorším rizikom rozvoja epilepsie. V americkej retrospektívnej štúdií⁽²¹⁾ 154 detí po prvých KFK, u ktorých bolo zrealizované EEG, sa pri minimálne dvojročnom sledovaní len u 13 % rozvinula epilepsia. Epileptiformné grafoelementy boli detegované u 20 % detí, u ktorých sa neskôr rozvinula epilepsia a u 13 %, kde k rozvoju epilepsie nedošlo.

Neurozobrazovacie vyšetrenia

Rutinné neurozobrazovacie vyšetrenie u dieťaťa po NFK nie sú odporúčané podľa AAP⁽¹⁶⁾. Aj u detí po KFK je výskyt intrakraniálnej patológie veľmi nízky, preto nie je nutné vykonať u všetkých detí po KFK neurozobrazovacie vyšetrenia. Statimové MRI či CT s kontrastom by malo byť zrealizované u detí po prekonaní KFK, u ktorých došlo k rekurencii KFK, u detí ktoré majú neurokutánný syndróm, makro/mikrocefáliu, výrazne oneskorený psychomotorický vývoj, perzistujúci patologický neurologický nálež, hlavne s fokálnymi známkami, u pacientov s intrakraniálnou hypertenziou a u tých, u ktorých si nie sme úplne istí, že išlo o záchvat pri horúčke^(31,35). V štúdií z roku 2008 autori publikujú na súbore 159 detí prítomnosť MRI abnormalít u 14,8 % pacientov po KFK a len u 11,4 % po NFK, medzi najčastejšie MRI abnormality patrila subkortikálna fokálna hyperintenzita, abnormality bielej hmoty a fokálna kortikálna dysplázia. Tieto výsledky však nie sú štatisticky významné⁽²²⁾.

Ostatné vyšetrenia

Na základe odporúčaní AAP u detí, u ktorých sme vo fyzikálnom vyšetrení či v anamnéze nezistili znepokojujúce príznaky (napr. známky dehydratácie pri vracaní, hnačkách), sa neodporúča rutinne realizovať nasledujúce laboratórne vyšetrenia s cieľom zistiť etiológiu NFK: meranie hladiny sérových elektrolytov, kalcia, fosfátu, horčíka, glykémie alebo krvného obrazu. Prípadné laboratórne vyšetrenia u dieťaťa po FK by sa mali skôr zamerať na identifikáciu etiológie febrilít⁽¹⁶⁾. Rutinné vyšetrenie metabolizmu železa u detí po FK sa neodporúča, u týchto detí sa častejšie deteguje hypochrómna anémia⁽²⁸⁾.

Terapia

V priebehu desaťročí sa vyvinuli dva prístupy k liečbe FK. Prvý prístup vyplýva zo staršej predstavy, že FK sú závažné ochorenie, ktoré môže viesť k rozvoju epilepsie, v tomto prípade sa pristupovalo k liečbe zameraním sa na prevenciu rekurencie FK intermitentnou či trvalou medikáciou. Druhý prístup vychádza z epidemiologických dát dokazujúcich, že väčšina FK je benígneho charakteru a liečené by mali byť prolongované FK^(35,42). Všeobecne FK trvajú menej než 4 minúty, preto keď dieťa vidí lekár, záchvat už väčšinou spontánne odznie a vedomie sa rýchlo vracia k norme. V týchto prípadoch už liečba nie je nutná. V súčasnosti nie je dokázané, že by niektorý terapeutický postup FK znížil riziko prípadného rozvoja epilepsie^(6,31).

Liečba FK spočíva vo zvládnutí akútneho záchvatu, v profylaxii rekurencie a edukácii rodičov.

Akútna terapia FK

Základom akútnej terapie je zaistenie dýchacích ciest a prerušenie kŕčov v snahe zamedziť progresii do FSE. Podanie benzodiazepínov (BZD) ako akútnej liečby FK sa riadi rovnakými pravidlami ako pri liečbe epileptických záchvatov. BZD sú indikované v liečbe záchvatov v trvaní dlhšom ako 3 – 5 minút (tabuľka 2). Intravenózne podávanie BZD má dokázateľný efekt na zastavenie prebiehajúcich kŕčov, v prípade nedostupnosti venózneho vstupu možno použiť rektálny diazepam. Medzi ďalšie alternatívy patrí bukalne či nazálne aplikovaný midazolam⁽³⁵⁾. Na základe randomizovaných štúdií sa zistilo, že midazolam má vyššiu účinnosť ako diazepam⁽¹¹⁾.

Profylaxia rekurencie FK

Antipyretická liečba

Kanadskí autori publikovali recentný systematický prehľad všetkých dostupných randomizovaných kontrolovaných štúdií z rokov 1950 – 2011 a dokázali, že riziko rekurencie FK u detí, ktoré užívali antipyretiká, je 22,7 % a 24,2 % je u detí, ktoré užívali placebo⁽³⁸⁾. Pri horúčkovom ochorení sa odporúča podávať antipyretiká v súlade s ich bežnou indikáciou a dávkovaním v detskom veku. Cieľom podávania antipyretík by teda mal byť komfort dieťaťa a nie normotermia či prevencia FK⁽³⁴⁾.

Profylaktická liečba benzodiazepínmi pri teplote

Podľa AAP sa neodporúča profylaktické užívanie BZD u detí po prekonaní NFK, s výnimkou extrémne anxiózných rodičov⁽¹⁶⁾. Profylaxiu neodporúča ani Svetová zdravotnícka organizácia na základe svojho stanoviska z roku 2015⁽³⁵⁾. Talianska liga proti epilepsii odporúča individuálne zvážiť podávanie profylaxie, a to len u pacientov s častými rekurenciami NFK, ktoré definuje ako 3 a viac za 6 mesiacov alebo 4 a viac za rok, či u pacientov s prolongovanými FK, alebo u pacientov vyžadujúcich na zastavenie kŕčov farmakologický zásah v anamnéze⁽¹⁴⁾. Tieto

Tabuľka 2. Akútna terapia FK⁽³⁴⁾

Diazepam rektálne	5 mg (u detí do 15 kg telesnej hmotnosti) 10 mg (u detí nad 15 kg)
Diazepam i.v.	0,5 mg/kg/dávkou (u detí do 3 rokov) 0,3 mg/kg/dávkou (u detí starších)
Midazolam i.v.	0,2 mg/kg/dávkou (u detí do 3 rokov) 0,1 mg/kg/dávkou (u detí starších)
Midazolam i.m.	0,25 mg/kg/dávkou

talianske odporúčania sa uplatňujú v súčasnosti aj v Nemecku⁽¹²⁾. Spoločnosť detskej neurologie ČLS JEP (2017) neodporúča profylaktické podávanie BZD pri teplote u detí po prekonaných FK a, samozrejme, u detí bez anamnézy FK⁽³⁴⁾. Rosman et al. realizovali v roku 1993⁽³⁵⁾ randomizovanú kontrolovanú štúdiu na skupine 406 detí, na ktorej skúmali efekt podávania perorálneho diazepamu v dávke 0,33 mg/kg po 8 hodinách febrilného ochorenia. V skupine detí, ktorá profylakticky užívala diazepam, bolo riziko rekurencie FK znížené z 31 na 21 %, avšak až u 39 % detí sa objavili nežiaduce účinky ako ataxia, malátnosť, predráždenie. Vzhľadom na časté nežiaduce účinky, riziko maskovania závažných neuroinfekcií a často aj nízku kompliance rodiny, neodporúča sa profylaktické podávanie BZD u väčšiny pacientov po prekonaní FK⁽³⁴⁾.

Edukácia rodičov

V manažmente FK má zásadné postavenie edukácia rodičov. Je dôležité rodičov informovať o tom, že väčšina FK má benígny charakter a končí sa spontánne do niekoľkých minút. Rodičov by mal informovať lekár o postupe pri recidíve FK, ich charaktere a všeobecne dobrej prognóze. Poučenia o zásadách prvej pomoci pri FK sú v podstate analogické s postupmi pri epileptickom záchvate. Pacientovi je nutné predpísať rektálny diazepam s vysvetlením indikácie, dávkovania a spôsobu podania^(34,35).

Rodičia majú často veľa otázok v súvislosti s prognózou FK, najčastejšie otázky môžeme zhrnúť do týchto 4 základných okruhov: vplyv na inteligenciu dieťaťa, riziko rekurencie, riziko rozvoja epilepsie a riziko úmrtia⁽²³⁾. Napriek intuitívnemu predpokladu, že protiahovaný febrilný záchvat môže poškodiť intelektuálne funkcie, viaceré štúdie dokázali, že samotné recidivujúce FK neovplyvňujú negatívne na inteligenciu, študijný prospech dieťaťa a nevedú ani k poruchám správania⁽⁴⁶⁾. Čo sa týka rizika prípadného rozvoja epilepsie, toto riziko je porovnateľné s ostatnou populáciou⁽⁴²⁾. Riziko rekurencie FK značne kolíše s vekom dieťaťa. Deti, ktoré sú mladšie ako 12 mesiacov v čase prvých FK, majú približne 50 % pravdepodobnosť rekurencie a u detí starších ako 12 mesiacov je táto pravdepodobnosť približne 30 %⁽⁶⁾. U detí po NFK nebolo doteraz zaznamenané úmrtie, čiže FK nezvyšujú riziko úmrtia⁽⁴⁹⁾.

Asociácia medzi FK a očkovaním

FK asociované s očkovaním predstavujú FK, ktoré sa vyskytnú do 72 hodín po aplikácii neživej vakcíny a 7 – 14 dní po aplikácii živých atenuovaných vakcín⁽⁴³⁾. Tieto FK nespôsobujú trvalé poškodenie mozgu ani status epilepticus u inak zdravých detí⁽²⁴⁾. Významnú úlohu v rozvoji FK asociovaných s očkovaním zohráva genetická predispozícia⁽⁴³⁾. Frekvencia výskytu FK po očkovaní je rovnaká ako frekvencia ich výskytu pri horúčkovitých ochoreniach inej etiológie a riziko rozvoja afebrilných záchvatov je rovnaké ako u detí, ktoré neprekonali FK asociované s očkovaním. Po aplikácii niektorých vakcín (napr. vakcína DTP, MMRV, PCV13) je riziko rozvoja FK vyššie, ale absolútne riziko je malé. Podľa najnovších publikácií FK nie sú v anamnéze kontraindikáciou očkovania ani dôvodom na zásah do bežného očkovacieho kalendára. Odklad očkovania môže, naopak, spôsobiť zvýšené riziko infekčného ochorenia s komplikovaným priebehom a v prípade odkladu podania vakcíny MMR do vyššieho veku sa zvyšuje riziko FK v súvislosti s očkovaním, a preto sa to neodporúča. Spoločná aplikácia viacerých vakcín môže zvýšiť riziko rozvoja FK asociovaných s očkovaním^(24,35,36,37). Podľa súčasných poznatkov nie je odporúčané profylaktické podávanie antipyretík pri očkovaní detí s anamnézou FK⁽³³⁾. Sledovanie dieťaťa a antipyretická i antikonvulzívna terapia sa odporúčajú až vtedy keď sa objavia FK⁽²⁴⁾.

Záver

V článku prezentujeme najnovšie odporúčania, ktoré v mnohých aspektoch výrazne menia pohľad na niektoré, doteraz používané, diagnostické a terapeutické postupy v manažmente FK.

Dúfame, že aj touto prehľadovou prácou pomôžeme pediatriom lepšie objasniť problematiku FK.

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Výskum a vývoj pre projekt: Využitie systému PACS vo výskume a vývoji, ITMS kód projektu: 26210120004, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Stanislava Suroviaková
Klinika detí a dorastu UNM Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: stanislava.suroviakova@gmail.com

Literatúra

1. ANNEGERS J.F., BLAKLEY S.A., HAUSER W.A., et al. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res*, 5(3), 1990, p. 209-216.
2. ANNEGERS J.F., HAUSER W.A., SHIRTS S.B., et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*, 316, 1987, p. 493-498.
3. ARAM J.A., LODGE D. Epileptiform activity induced by alkalosis in rat neocortical slices: block by antagonists of N-methyl-D-aspartate. *Neurosci Lett*, 83, 1987, p. 345-350.
4. BARONE S.R., KAPLAN M.H., KRILOV L.R. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr*, 127, 1995, p. 95-97.
5. BAST T., CARMANT L. Febrile and other occasional seizures. In: DULAC O., LASSONDE M., SARNAT H.B. *Handbook of Clinical Neurology – Pediatric Neurology Part I*. Amsterdam: Elsevier, 2013, p. 477-491.
6. BAUMANN R.J., DUFFNER P. K. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *Pediatr Neurol*, 23(1), 2000, p. 11-17.
7. BERG A.T. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature? *Am J Dis Child*, 147 (10), 1993, p. 1101-1103.
8. BERG A.T. Predictors of recurrent febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 151(4), 1997, p. 371-378.
9. BERG A.T., SHINNAR S., HAUSER W.A., et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med*, 327, 1992, p. 1122-1127.
10. BETHUNE P., GORDON K., DOOLEY J., et al. Which child will have a febrile seizure? *Am J Dis Child*, 147, 1993, p. 35-39.
11. BHATTACHARYA M., KALRA V., GULATI S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol*, 34, 2006, p. 355-359.
12. BORGGRAFE I., HEINEN F., GERSTL L. Fieberkrämpfe. *Monatsschrift Kinderheilkd*, 161, 2013, p. 953-962.
13. BROWN N.J., BERKOVIC S.F., SCHEFFER I.E. Vaccination, seizures and vaccine damage. *Curr Opin Neurol*, 20, 2007, p. 181-187.
14. CAPOVILLA G., MASTRANGELO M., ROMEO A., et al. Recommendations for the management of "febrile seizures" Ad hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*, 50, 2009, p. 2-6.
15. DRAVET C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*, 52 (Suppl 2), 2011, p. 3-9.
16. DUFFNER P. K., BERMAN P. H., BAUMANN R.J., et al. Febrile seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure. *Am Acad Pediatr*, 127(2), 2011, p. 389-394.
17. FRENCH J.A. Febrile seizures: possible outcomes. *Neurology*, 79(9), 2012, dostupné na internete: 10.1212/WNL.0b013e31826aa902.
18. GERMANO I.M., ZHANG Y.F., SPERBER E.F., et al. Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Epilepsia*, 37, 1996, p. 902-910.

19. GREEN S.M., ROTHROCK S.G., CLEM K.J., et al. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics*, 92(4), 1993, p. 527-534.
20. GREENBERG D.A., HOLMES G.L. The genetics of febrile seizures. In: BAR-AM T.Z., SHINNAR S. *Febrile seizures*. San Diego: Academic Press, 2002, p. 249-261.
21. HARINI CH., NAGARAJAN E., KIMIA A.A., et al. Utility of initial EEG in first complex febrile seizure. *Epilepsy & Behavior*, 52, 2015, p. 200-204.
22. HESDORFFER D.C., CHAN S., TIAN H., et al. Are MRI- detected brain abnormalities associated with febrile seizure type? *Epilepsia*, 49, 2008, p. 765-771.
23. CHUNG S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*, 57(9), 2014, p. 384-390.
24. JESEŇÁK M., URBANČÍKOVÁ I. et al. Očkovanie v špeciálnych situáciách. Praha: Mladá fronta, 2013, 239p.
25. KANEMOTO K., KAWASAKI J., YUASA S., et al. Increased frequency of interleukin-1beta-511 T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia*, 44(6), 2003, p. 796-799.
26. KIMIA A., BEN-JOSEPH E.P., RUDLOE T., et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics*, 126, 2010, p. 62-69.
27. KIMIA A.A., CAPRARO A.J., HUMMEL D., et al. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics*, 123, 2009, p. 6-12.
28. KING D., KING A. Question 2: Should children who have a febrile seizure be screened for iron deficiency? *Arch Dis Child*, 99(10), 2014, p. 960-964.
29. LENNOX-BUCHTHA, M.A. Febrile convulsions. A reappraisal. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 32, 1973, p. 1-138.
30. LIVINGSTON S. Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood, and adolescence. *Arch Dis Child*, 47(255), 1972, p. 842.
31. MILLICHAP J.J., MILLICHAP G.J. Clinical features and evaluation of febrile seizures. In: POST T.W., RUTGEERTS P., GROVER S., et al. *UpToDate*, 2016, dostupné na internete: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-evaluation-of-febrile-seizures>
32. MOHSENIPOUR R., SAIDI M., RAHMANI P. Assessment of causative factors of febrile seizure related to a group of children in Iran. *Biomed Res*, 28(4), 2017, p. 1548-1552.
33. MONFRIES N., GOLDMAN R.D. Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 63, 2017, p. 128-130.
34. NEČAS T., KUDR M., MUNZAR P., et al. Febrilní křeče (doporučený postup Společnosti dětské neurologie ČLS JEP). Společnost dětské neurologie ČLS JEP, 2017.
35. NEČAS T., OŠLEJŠKOVÁ H. Febrilní křeče – méně je někdy více. *Ces Slov Neurol N*, 80/113, 2017, p. 269-275.
36. PRINCIPI N., ESPOSITO S. Vaccines and febrile seizures. *Expert Review of Vaccines*, 12, 2013, p. 885-892.
37. PRUNA D., BALESTRI P., ZAMPONI N., et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia*, 54, 2013, p. 13-22.
38. ROSENBLUM E., FINKELSTEIN Y., ADAMS-WEBER T., et al. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol*, 17(6), 2013, p. 585-588.
39. ROSMAN N.P., COLTON T., LABAZZO J., et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med*, 329, 1993, p. 79-84.
40. SAGHAZADEH A., MASTRANGELO M., REZAEI N. Genetic background of febrile seizures. *Rev Neurosci*, 25 (1), 2014, p. 129-161.
41. SHIBASAKI K., SUZUKI M., MIZUNO A., et al. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. *J Neurosci*, 27(7), 2007, p. 1556-75.
42. SHINNAR S., GLAUSER T. Febrile seizures. *J Child Neurol*, 17, 2002, p. S44-S52.
43. SCHEFFER I.E. Vaccination triggers, rather than causes, seizures. *Epilepsy Curr*, 15(6), 2015, p. 335-337.
44. SCHEFFER I.E., BERKOVIC S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*, 120, 1997, p. 479-490.
45. TARKKA R., PAAKKO E., PHYTINEN J., et al. Febrile seizures and mesial temporal lobe sclerosis: no association in a long term follow-up study. *Neurology*, 60, 2003, p. 215-218.
46. TRINKA E., UNTERRAINER J., HABERLANDT U.E., et al. Childhood febrile convulsion – which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res*, 50, 2002, p. 283-292.
47. TU Y.F., WANG L.W., WANG S.T., et al. Postnatal steroids and febrile seizure susceptibility in preterm children. *Pediatrics*, 137(4), 2016, dostupné na internete: 10.1542/peds.2015-3404.
48. VERITY C.M., BUTLER N.R., GOLDING J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II. Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J*, 290, 1985, p. 1311-1315.
49. WARUIRU C., APPLETON R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child*, 89 (8), 2004, p. 751-756.
50. WHELAN H., HARMELINK M., CHOU E., et al. Complex febrile seizures – a systematic review. *Disease a Month*, 63(1), 2017, p. 5-23.

PREPOJENIE AMBULANTNÉHO SYSTÉMU S LABORATÓRNÝM ZJEDNODUŠÍ PRÁCU

Priame prepojenie elektronického ambulantného systému s laboratórnym informačným systémom prináša zefektívnenie práce lekára, aj laboratória. V MEDIREXE sme pred pár mesiacmi spustili elektronické vyplňanie žiadaniek, ktoré odbúra administratívu a umožňuje rýchlejšiu analýzu vzoriek. Poskytovatelia, ktorí už fungujú v novom systéme, využívajú tieto benefity. Lekárom aj naďalej ponúkame možnosť bezplatne získať modul na vytváranie a zasielanie elektronických žiadaniek do našich laboratórií.

Elektronická komunikácia s laboratóriom prináša viacero výhod. V nasledujúcej infografike sme pre vás zhrnuli to najpodstatnejšie.

Viac informácií nájdete na:
www.laboratornadiagnostika.sk
 v časti: Pre-lekárov/Elektronické-prepoje/Inštruktážne-videá.

PÄTORO BENEFITOV ELEKTRONICKÝCH ŽIADANIEK

- ZVYŠUJE SA RÝCHLOSŤ VYŠETRENIA
- MINIMALIZOVANIE OMYLOV PRI VYPLŇANÍ ŽIADANKY
- LEKÁR MÁ PREHĽAD O ODOSLANÝCH ŽIADANKÁCH
- ZÁMENA ÚDAJOV PACIENTA A ADRESY LEKÁROV JE VYLÚČENÁ
- ZÁMENA, PRÍPADNE NEVYŠETRENIE POŽADOVANÝCH PARAMETROV JE VYLÚČENÉ