

FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU FEBRILNOG NAPADA

AUTORI

Odalović D., Čukalović M., Katanić N., Odalović A., Jakšić D.
Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Febrilni napadi su najčešći neurološki poremećaj u detinjstvu. Prema AAP, definišu se kao napadi provocirani povišenom temperaturom kod dece uzrasta od 6 meseci do 5 godina u odsustvu prethodnih afebrilnih napada, intrakranijalne infekcije i drugih uzroka napada. Prema karakteristikama napada, svi febrilni napadi se dele na tipične i atipične. Patogeneza febrilnih napada još nije razjašnjena i smatra se da nastaje kombinacijom genetskih faktora, povišene temperature i maturacije mozga. Identifikovano je pet nezavisnih faktora rizika za pojavu prvog febrilnog napada: visoka febrilnost, postojanje febrilnih napada u porodici u prvom ili drugom kolenu srodstva, blago usporen psihomotorni razvoj deteta, boravak u kolektivu, bolesti i stanja u perinatalnom periodu koja su zahtevala hospitalizaciju. Faktori rizika za pojavu ponavljanih febrilnih napada su: uzrast deteta kada su febrilni napadi počeli, epilepsija kod srodnika prvog stepena, febrilni napadi kod srodnika prvog stepena, česte bolesti sa povišenom temperaturom i niska temperatura na početku febrilnog napada. Učestalost recidiva se kreće između 10% kod dece bez faktora rizika i 50-100% ako postoji tri ili više faktora rizika. Rizik za nastanak epilepsije kod dece sa jednostavnim febrilnim napadima se procenjuje na oko 1-1,5%, što je samo malo veći rizik u odnosu na opštu populaciju, dok se povećava na 4-15% kod bolesnika koji su doživeli kompleksne febrilne napade. Međutim, ne postoje dokazi da terapija prevenira kasniju pojavu epilepsije. Kada se razmatra prevencija recidiva febrilnih napada, neophodno je odvojeno posmatrati jednostavne febrilne napade od kompleksnih febrilnih napada. Cilj rada je bila analiza prisustva najvažnijih faktora rizika za pojavu febrilnog napada kod pacijenata koji su već doživeli prvi febrilni napad i njihova dalja prognoza. Naše ispitivanje je obuhvatilo 125-oro dece koja su doživela febrilni napad, uzrasta od 6 meseci do 5 godina života. Anamneza o febrilnim napadima ili epilepsiji kod srodnika prvog stepena utvrđena je kod 22% dece. Tipične febrilne napade zabeležili smo u 76%, a atipične u 24% ispitanika. Najveći broj pacijenata imao je jedan napad (73,6%). Deca koja su prvi napad imala u mlađem uzrastu, češće su imala ponavljane napade. Oba faktora rizika za pojavu febrilnog napada imalo je 25%, a 68% imalo je samo jedan od dva faktora rizika. Za decu sa febrilnom bolešću, primarni faktori rizika su visina temperature i pozitivna porodična anamneza o febrilnim napadima. Rizik od febrilnih napada iznosi 10,4% i više je nego dvostruko veći od rizika u opštoj populaciji koji iznosi 4%.

ključne reči: febrilni napad, faktori rizika, deca

UVOD

Febrilni napadi (FN) su najčešći neurološki poremećaj ranog detinjstva. Iako je najčešće reč o benignom poremećaju, mnogi autori febrilne napade označavaju kao prototip povremenih epileptičnih napada. Svrstavanje febrilnih napada u epileptične sindrome učinjeno je na osnovu neurofiziološkog supstrata, odnosno paroksizmalnog pražnjenja neurona, koji je kod oba poremećaja identičan. Međutim, velike su razlike između febrilnih napada i epilepsije u odnosu na uzrast dece u kome se napadi manifestuju, tipove i trajanje napada, porodičnu anamnezu, precipitujuće faktore i prirodnu evoluciju oboljenja [1].

U kliničkoj praksi najčešće se koristi definicija febrilnih napada prema AAP (Amerčka Akademija za pedijatriju) koja glasi: febrilni napadi su napadi udruženi sa povišenom temperaturom jednakom ili višom od 38°C izmerenom bilo kojom metodom, u odsustvu infekcije centralnog nervnog sistema kod dece uzrasta od 6 do 60 meseci [2]. Prema karakteristikama febrilni napadi se

dele na jednostavne, proste ili tipične i kompleksne, složene ili atipične febrilne napade.

Jednostavni febrilni napadi se karakterišu primarno generalizovanim napadima koji traju kraće od 15 minuta i ne ponavljaju se tokom 24 sata. Kompleksni febrilni napadi se definišu kao fokalni, prolongirani (jednaki ili duži od 15 minuta) koji mogu da se ponove tokom 24 sata. U grupu kompleksnih febrilnih napada ubrajaju se i febrilni napadi kod dece sa prethodnim neurološkim deficitom i napadi sa postiktalnim neurološkim abnormalnostima [3].

Patogeneza febrilnih napada još uvek nije razjašnjena i smatra se da nastaju kombinacijom genetskih faktora, povišene temperature i maturacije mozga. Medijatori inflamacije mogu delovati prokonvulzivno, tako da se smatra da imaju ulogu u nastanku febrilnih napada.

Faktori povezani sa povećanim rizikom za dobijanje prvog febrilnog napada mnogi autori navode porodičnu anamnezu o febrilnim napadima kod rođaka prvog ili drugog stepena srodstva, hospitalizacija u neonatalnom odeljenju duža od 30 dana, zastoj u razvoju ili neurološki deficit i boravak u kolektivu [4]. Ukoliko postoje bilo

KORESPONDENT

DRAGICA ODALOVIĆ
Medicinski fakultet, Univerzitet u
Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija
✉ dragica.odalovic@gmail.com

koja dva od ovih faktora rizika, dete ima verovatnoću 28% da dobije bar jedan febrilni napad. Za decu sa febrilnom bolešću, primarni faktori rizika su visina temperature i porodična anamneza o febrilnim napadima [4,5,6]. Ukupan rizik od ponavljanja febrilnih napada procenjen je na oko 30-40%. Faktori rizika za ponavljanje febrilnih napada su: uzrast kada su febrilni napadi počeli, epilepsija kod srodnika prvog stepena, febrilni napadi kod srodnika prvog stepena, česte bolesti sa povišenom temperaturom i niska temperatura na početku febrilnog napada. Rizik za nastanak epilepsije kod dece sa jednostavnim febrilnim napadima se procenjuje na oko 1-1,5%, što je samo malo veći rizik u odnosu na opštu populaciju, dok se povećava na 4-15% kod bolesnika koji su doživeli kompleksne febrilne napade [5].

CILJ RADA

Analiza prisustva najvažnijih faktora rizika za pojavu febrilnog napada i njihova dalja prognoza.

MATERIJAL I METODE

Analizom su obuhvaćena deca koja su zbog febrilnih napada lečena u pedijatrijskom odeljenju bolnice „Kralj Milutin“, KBC Gračanica u periodu od januara 2002. god. do kraja 2013. God. Analizirani su po polu, uzrastu prvog napada, dužini trajanja napada, pojavi afebrilnih napada, porodičnoj anamnezi, neurološkom nalazu uz istovremeno procenjivanje efikasnosti terapije posle prvog napada febrilnih konvulzija.

REZULTATI

Ispitivanje je obuhvatilo 125-oro dece koja su hospitalizovana zbog febrilnog napada u uzrastu od šest meseci do pet godina života.

Tabela 1. Učestalost obolelih prema polu

Pol	Broj	%
Muško	72	57,6
Žensko	53	42,4
Ukupno	125	100

Distribucija preme polu pokazuje zastupljenost muškog pola sa 57,6%, ženskog pola sa 42,4%.

Tabela 2. Učestalost prema uzrastu

Uzrast	Broj	%
6-12 meseci	39	31,2
1-3 godine	53	42,4
4-5 godina	33	26,4
Ukupno	125	100

Najveća sklonost prema febrilnim napadima ispoljava se kod dece u uzrastu od šest meseci do treće godine života s najvećom učestalošću između 17. i 24. meseca života. Analiza naših pacijenata je pokazala da se febrilni napad registrovao kod najvećeg broja dece u uzrastu od prve do treće godine života (42,4%).

Tabela 3. Učestalost obolelih prema tipu napada

Tip napada	Broj	%
Tipični	95	76
Atipični	30	24
Ukupno	125	100

Prvi tipični febrilni napad je imalo 41 (43,6%), prvi recidiv je zabeležen kod 31 deteta (32,6%), II recidiv se javio kod 23 deteta (24,3%). Atipični febrilni napad je imalo 30-oro dece koji se različito manifestovao. Kod 10-oro dece (33,3%) je zabeležen fokalni napad; više napada u toku jedne epizode febrilnosti je imalo 15-oro dece (50%); prolongirani napad je imalo 6-oro dece (20%).

Tabela 4. Učestalost obolelih prema dužini napada

Dužina napada	Broj	%
<5 minuta	68	54,4
10-20 minuta	32	25,6
>20 minuta	25	20

Većina napada je kratka i prestaje spontano u roku od nekoliko minuta (54,4%), kod 25,6% dece je napad trajao do dvadeset minuta, a napad duže od dvadeset minuta je doživelo 20% dece.

Tabela 5. Učestalost obolelih prema broju napada

Broj napada	Broj	%
I napad	92	73,6
II napad	22	17,6
III napad	11	8,8

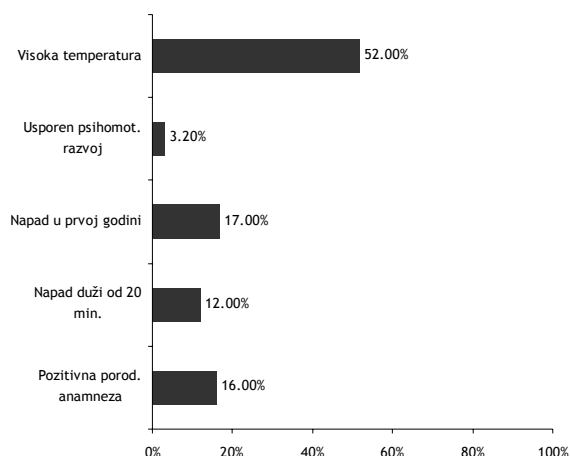
Ukupan broj napada kod naših pacijenata se kretao od 1 do 6, a prosečan uzrast pri prvom napadu je bio 19,8 meseci.

Tabela 6. Način profilakse

Profilaksa	Broj	%
Intermitentna	81	64,8
Kontinuirana	14	11,2

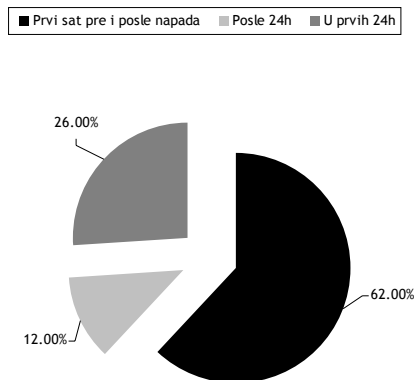
Intermitentna profilaksa recidiva napada savetovana je kod 81 (64,8%) dece, a primena antiepileptika kod 14 (11,2%). Kontinuirana profilaksa se sprovela kod one dece kod kojih se napad dogodio i pored adekvatno primenjivane intermitentne profilakse, kao i deca kod kojih su se napadi javljali na nižim vrednostima telesne temperature.

Grafikon 1. Učestalost faktora rizika



Među najznačajnije faktore rizika označavaju se visoka febrilnost i pozitivna porodična anamneza za febrilne napada. U analiziranom uzorku od 125-oro ispitanika dece, njih 25 (20%) je imalo oba faktora rizika za nastanak napada, 85 (68%) je imalo samo jedan od dva faktora rizika (80 je bilo visoko febrilno a 5 pacijenata je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu za febrilni napad), 15 ispitanika (12%) je imalo po jedan od ostalih navedenih faktora rizika.

Grafikon 2. Vreme dobijanja napada u toku febrilnosti



Najveći broj bolesnika napad je doživeo u prvih 24 h febrilnosti (62,4%); sat vremena pre i sat posle napada povišenu temperaturu je imalo 25,6% ispitanika, dok je 12% bolesnika napad dobilo posle više od 24 h febrilnosti.

Prosečna temperatura u trenutku pojave febrilnog napada kod naših ispitanika bila je 38,8°C.

DISKUSIJA

Febrilni napadi su najčešći paroksizmalni epileptični napadi, koje su još sredinom devetnaestog veka, naučnici prepoznali da su provocirani povišenom telesnom temperaturom i da se razlikuje od ostalih epileptičkih kriza [6]. Za ovaj poremećaj je dugo vladalo mišljenje da ima lošu prognozu, sve do objavljivanja rezultata studije na velikom broju dece koji su pokazali da: FN imaju veliku učestalost, da se kod malog broja dece FN ponavljaju u narednim febrilnim epizodama, da FN nemaju negativan uticaj na dalji psihomotorni razvoj dece i da se kod malog broja dece koja su doživela prvi FN kasnije razvija epilepsija [7,2]. FN su crebralni napadi, po kliničkoj slici vrlo slični epileptičnim napadima, koji se javljaju kod dece uzrasta od 6 meseci do 5 godina tokom infekcije koja primarno ne zahvata centralni nervni sistem. Najčešće se javljaju u obliku generalizovanih toničko-kloničkih grčeva sa gubitkom svesti. Srednji uzrast dece u kojem se javlja prvi FN je 18 meseci, a 50% dece doživi prvi FN između 12 i 30 meseci života [7].

Na osnovu kliničkih karakteristika, febrilni napadi se dele na jednostavne ili tipične i kompleksne, složene ili atipične febrilne napade. Glavne karakteristike tipični h febrilnih napada su generalizovani napadi koji traju kraće od 15 minuta i ne ponavljaju se tokom 24 sata. Posle napada, koji obično traju kratko, postiktalnih manifestacija nema, osim kratkotrajnog stanja konfuzije ili letargije. Atipični febrilni napadi se definišu kao fokalni, produženi (duži od 15 minuta) i/ili oni koji se ponavljaju

tokom 24 sata. Kao jednu od karakteristika atipičnih febrilnih napada pojedini autori navode dokumentovanu Toddovu paralizu u postiktalnom periodu. Poznavanje definicije FN i razlikovanje tipova FN je od značaja za dalje ispitivanje i prognozu [8].

Patogeneza febrilnih napada još uvek nije razjašnjena i smatra se da nastaju kombinacijom genetskih faktora, povišene temperature i maturacije mozga.

Febrilni napadi se retko javljaju pre uzrasta od 6 meseci ili posle pete godine, tako da postoji jasna korelacija sa maturacijom mozga, što se objašnjava pojačanom mijelinizacijom, preovladavanjem ekscitatornih neurona i pojačanim stvaranjem sinapsi u navedenom periodu [8,9].

Najčešći uzroci povišene temperature tokom koje se javljaju FN su virusne infekcije, u prvom redu infekcije respiratornih puteva. FN se mogu javiti ranije ili kasnije u toku febrilne bolesti i nema dokaza da se oni češće javljaju pri maksimalnoj vrednosti temperature. Febrilnost ne mora da bude uočena pre napada, ali je obavezan nalaz u neposrednom postiktalnom periodu [9].

Smatra se da nekoliko mehanizama učestvuje u provokaciji FN: povišena temperatura, medijatori zapaljenja, alkalozia i prethodno oštećenje mozga [10].

Mada definicija febrilnog napada uključuje povišenu telesnu temperaturu, ne postoje podaci u literaturi koji se odnose na visinu temperature potrebne za dijagnozu febrilnog napada. Najveći broj febrilnih napada se javlja u prva 24 sata od početka febrilnosti. Prema podacima iz literature kod 21% dece febrilni napadi se javljaju pre ili u toku prvog sata od početka povišene telesne temperature, u 57% između 1 h i 24 h, a u 22% posle 24 h [10,11]. Najveći broj dece, u toku našeg ispitivanja, febrilni napad je dobilo između 1 i 24 h od pojave febrilnosti 62,4%; 25,6% je napad dobilo u prvih sat vremena febrilnosti, a 12% dece je napad doživelo posle više od 24 h febrilnosti [11].

Pojedini autori navode pet faktora povezana sa povećanim rizikom za dobijanje prvog febrilnog napada: visoka febrilnost, porodična anamneza o febrilnim napadima kod rođaka prvog ili drugog stepena srodstva, hospitalizacija u neonatalnom odeljenju duže od 30 dana, zastoju u razvoju ili neurološki deficit, boravak u kolektivu [12]. Među ovim faktorima rizika kao najznačajnijim označavaju se visoka febrilnost i pozitivna porodična anamneza za febrilne napade.

Prema istraživanjima mnogih autora, deca sa bilo koja dva od navedenih faktora rizika imaju verovatnoću 28% da dobije jedan febrilni napad. Za decu sa febrilnom bolešću, primarni faktori rizika su visina temperature i porodična anamneza o febrilnim napadima [13,12]. Rizik od febrilnih napada kod rođaka dece koja su imala febrilni napad iznosi 10,4%, i više je nego dvostruko veći, nego rizik u opštoj populaciji koji iznosi 4% [14].

Sklonost ka ponavljanim febrilnim napadima izražena je, prema navodima iz literature, u 35 do 51% dece koja su praćena dve ili više godina. Međutim, prema podacima dobro kontrolisanih longitudinalnih studija, recidivi febrilnih napada javljaju se u 35% dece. Među najčešćim faktorima rizika za pojavu recidiva febrilnih napada su: uzrast kada je napad počeo, epilepsija kod srodnika prvog stepena, febrilni napadi kod srodnika prvog stepena, česte bolesti sa povišenom temperaturom i niska temperatura na početku febrilnog napada. Učestalost recidiva se kreće između 10% kod dece bez faktora rizika i 50-100% ako postoje tri ili više faktora

rizika. Rizik za nastanak epilepsije kod dece sa jednostavnim febrilnim napadima se procenjuje na oko 1-1,5%, dok kod dece koja su doživela kompleksne febrilne konvulzije se povećava na 4-15%. Kod najvećeg broja dece, recidivi se javljaju u toku prvih 30 meseci posle prvog napada. Može se očekivati 30% recidiva u toku šest meseci, 50% u toku 13 meseci, a 88% recidiva u toku 30 meseci od pojave prvog napada [15,1].

U našem istraživanju zabeležili smo 68 % dece koja su u ličnoj anamnezi imala dva najznačajnija faktora rizika za pojavu febrilnog napada (visoka febrilnost i pozitivna porodična anamneza), 20% dece je imao samo jedan od dva faktor rizika, kod 12% dece koja su doživela febrilni napad bio je prisutan jedan od ostalih navedenih faktora rizika.

Kada se razmatra prevencija recidiva febrilnih napada, neophodno je posmatrati odvojeno jednostavne febrilne napade od kompleksnih febrilnih napada. Jednostavni febrilni napadi imaju dobru prognozu, ne dovode do trajnog oštećenja i imaju tendenciju ka spontanoj remisiji s odrastanjem. Kompleksni febrilni napadi obuhvataju napade različite etiologije, semiologije i prognoze [15]. Oni mogu biti rezultata akutnog poremećaja centralnog nervnog sistema ili početak specifičnog epileptičnog sindroma (npr. Dravetinog sindroma), ili jednostavno da budu produženi febrilni napadi sa istom prognozom kao i jednostavni febrilni napadi. Lečenje zavisi od etiologije kliničke slike i trebalo bi da postoji individualni pristup za svakog bolesnika [15,14].

javu febrilnog napada moguća je na osnovu utvrđivanja faktora rizika za pojavu prvog febrilnog napada. Prisustvo bilo koja dva od navedenih pet faktora rizika povećava verovatnoću pojave febrilnog napada na 30%. Na taj način postaje izvodljivo identifikovati decu koja imaju veći rizik da dožive febrilni napad.

Prognoza febrilnih napada dugo je bila predmet kontraverznih mišljenja. Rizik od recidiva napada, epileptičnog statusa i epilepsije, neuroloških sekvela, pa čak i od smrtnog ishoda, kojim su izložena ova deca, različito je procenjivan od autora do autora. Ovakva oprečna mišljenja su svakako proistekla kao rezultat razlika u definiciji febrilnih napada, kao i u selekciji bolesnika, a svakako je uslovljena i različitom dužinom praćenja.

ZAKLJUČAK

Febrilni napadi predstavljaju najčešći konvulzivni poremećaj u detinjstvu. U većini slučajeva oni su kratki, bezopasni i maju odličnu prognozu. Deca sa febrilnim napadima izložena su većem riziku od afebrilnih napada, a incidenca epilepsije, prema nekim studijama iznosi 2-5%. Identifikacija dece sa značajno povećanim rizikom za po-

LITERATURA

1. Marjanović B.: Febrilne konvulzije U; Marjanović B., Lević Z. Epilepsije i epileptični sindromi. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd, 1997.
2. Kravljanac R. i sar.: Febrilni napadi-definicija i etiopatogeneza; Problemi u pedijatriji. Zavod za udžbenike, Beograd, 2011.
3. American Academy of Pediatrics on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Pediatrics 2011; 127: 389-94.
4. Vučetić B. i sar.: Febrilni napadi: Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza. Problemi u pedijatriji, Zavod za udžbenike, Beograd 2011.
5. Jones T., Jacobsen SJ.: Childhood febrile seizures: overview and implications. Int J Med 2007.; 4: 110-4.
6. Sadleir LG, Scheffer IE.: Febrile seizures, BMJ 2007; 334: 307-11.
7. Waruiru C., Appleton R.: Febrile seizures: an update. Arch Dis Child 2004; 89:751-6.
8. Fetveit A: Assessment of febrile seizures in children. Eur J Pediatr 2008; 167: 17-27.
9. Shinnar S, Glauser TA: Febrile seizures. J Child Neurol 2002; 17: 44-52.
10. Leung AKC, Robson WLM: Febrile seizures. J Pediatr Health Care 2007; 21: 250-5.
11. Reid A., Galic M., Taskey C., Pittman Q.: Febrile seizures: current views and investigations. Can J Neurol Sci 2009.; 36: 679-86.
12. Van Esch A, Steyerberg EW, Van Duijn CM, Offringa M, Derksen-Lubsen G, Van Steensel-Moll HA: Prediction of febrile seizures in siblings: a practical approach. Eur J Pediatr 1998.; 157: 340-4.
13. Capovilla G., Mastrangelo M., Romeo A., Vigeveno F.: Recommendations for the management of febrile seizures. Epilepsia 2009; 50: 2-6.

14. Granata T.: Farmakološko lečenje epilepsije kod dece; Problemi u pedijatriji. Zavod za udžbenike, Beograd, 2010.
15. Odalović D., Čukalović M., Perić M., Odalović A.: Profilaksa recidiva febrilnih konvulzija, Praxis medica N 3-4, 2012. Str. 85-88.

ENGLISH

RISK FACTOR FOR FEBRILE SEIZURES

Odalović D., Čukalović M., Katanić N., Odalović A., Jakšić D.
University of Priština Medical faculty, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Febrile seizures are the most frequent neurological disorder in the childhood. According to American Academy of Pediatrics (AAP), they have been defined as seizures provoked by high temperature in children aged between 6 months and 5 years, without previous history of afebrile seizures, intracranial infections and other possible causes of seizures. Seizures can be typical and atypical, according to the characteristics. Pathogenesis of this disorder has not been clarified yet, and it is believed to be a combination of genetic factors, high body temperature and brain maturation. The risk factors for recurrence of febrile seizures are: age in which seizures appeared for the first time, epilepsy in the first degree relative, febrile seizures in the first degree relative, frequent diseases with fever and low body temperature on the beginning of seizures. The frequency of recurrent seizures The risk for occurrence of epilepsy in children with simple seizures is about 1-1.5%, which is slightly higher compared to general population, while it increases to 4-15% in patients with complex seizures. However, there is no evidence that therapy prevents occurrence of epilepsy. When the prevention of recurrent seizures is considered, it is necessary to separate simple from complex seizures. The aim of this paper was to analyze the most important risk factors for febrile seizures, and to evaluate their impact on occurrence of recurrent seizures. Our study included 125 children with febrile seizures, aged from 6 months to 5 years. The presence of febrile seizures and epilepsy in the first degree relative has been noted in 22% of children. Typical febrile seizures were observed in 76% of cases, and atypical in 24%. Most patients had only one seizure (73.6%). Children, who had seizure earlier in life, had more frequent recurrences. Both risk factors were present in 25% of patients, while 68% of patients had only one risk factor. For the children with febrile disease, primary risk factors were the level of body temperature and a family history of febrile seizures. The risk for febrile seizures in these children was 10,4%, which is more than a twice as high compared to general population, which is 4%. Is between 10% in children without risk factors and 50-100% in children with three or more risk factors.

Keywords: febrile seizures, risk factor, children.