



Le convulsioni febbrili

Gemma Incorpora e Francesca Cicciù

Dipartimento di Pediatria, Università di Catania

Le convulsioni febbrili (CF) costituiscono un evento neurologico frequente e temuto in età pediatrica. Sono note sin da tempi molto antichi e Ippocrate ne fa più volte menzione.

In tutta l'Europa e nel Nord America le CF colpiscono il 2,5-5% dei soggetti di età inferiore ai due anni. L'incidenza è maggiore in Giappone dove arriva al 6-9%.

Le forme familiari sono molto più frequenti rispetto alle forme non familiari o sporadiche, raggiungendo quasi il 30%.

Secondo la definizione classica sono eventi convulsivi età-dipendenti, che si manifestano in associazione a febbre alta in soggetti di età compresa tra 6 mesi e 5 anni, senza segni di infezione del sistema nervoso centrale e senza precedenti convulsioni afebrili (CaF).

La presenza di febbre e la specifica fascia d'età (6 mesi-5 anni) costituiscono i due parametri più strettamente correlati all'evento convulsivo febbrile.

Le CF sono distinte in semplici e complesse a seconda di alcune caratteristiche cliniche. Le **CF semplici** si associano a febbre molto alta, durano pochi secondi o minuti, non si ripetono durante lo stesso episodio febbrile e sono di tipo generalizzato. Le **CF complesse** du-

rano più di dieci minuti, sono di tipo focale, possono lasciare una paralisi di Todd postcritica e possono ripetersi nel corso dello stesso episodio febbrile.

Nell'esperienza quotidiana, la distinzione delle CF in semplici e complesse non è sempre così netta, ed esistono altri fenotipi di CF come riportato nella **tabella I**. Di tutti questi fenotipi il più studiato riguarda le **CF plus** (CF+), cioè quelle convulsioni che tendono a persistere oltre i 6 anni o che si manifestano in associazione a convulsioni tonico-clonico generalizzate (CTCG).

Ancora oggi non è noto quale sia la reale modalità di trasmissione della predisposizione alle CF. Nonostante appaia probabile un meccani-

simo autosomico dominante con bassa penetranza, viene anche considerata la trasmissione poligenica o multifattoriale.

Non è però ancora stato trovato un gene responsabile delle CF, e studi di *linkage* hanno evidenziato quattro loci genici (**tabella II**).

Età di esordio

L'età di esordio delle convulsioni febbrili è compresa tra 6 mesi e 5 anni. Nel 50% dei casi la prima convulsione febbrile si manifesta nel secondo anno di vita e nel 90% nei primi tre anni; tuttavia, in una piccola parte dei casi le CF possono aver inizio o persistere oltre il sesto anno

ALTRI FENOTIPI DI CF

- **Convulsioni febbrili di lunga durata:** durata superiore a 20 minuti.
- **Convulsioni febbrili precoci:** esordio prima del sesto mese di vita.
- **Convulsioni febbrili tardive:** esordio oltre il sesto anno di vita o esordio nei primi due anni e persistenza oltre il sesto anno.
- **Convulsioni febbrili recidivanti:** alto numero di recidive quasi a ogni episodio febbrile.
- **Convulsioni febbrili con febbre bassa:** comparsa con temperatura compresa tra 37,5°-38 °C.
- **Convulsioni febbrili e convulsioni afebrili** nello stesso arco di tempo.
- **Convulsioni febbrili con patologie neurologiche associate**

Tabella I

di vita. La persistenza in questa età e la contemporanea presenza di convulsioni tonico cloniche generalizzate determina il fenotipo noto come CF+ (convulsioni febbrili plus) che può essere un semplice fenotipo o entrare a far parte della sindrome GEFS+ (Generalized Epilepsy Febrile Seizures plus). Questa è un'epilessia generalizzata, individuata da pochi anni e dovuta a mutazioni dei canali del sodio (gene SCN1A).

Come si può evincere dal grafico rappresentato nella **figura 1**, per le CF a fenotipo vario l'insorgenza può avvenire oltre l'età "nota" di 5 anni e fino all'età di 8 anni. Questo dato conferma l'opportunità di non limitare questa patologia fra i 6 mesi e i 5 anni, estendendola oltre i 10.

Le CaF, invece, insorgono in associazione alle CF in modo costante nei primi 4-5 anni di vita e poi assumono un andamento oscillante fino all'ottavo anno (**figura 2**).

La febbre

La febbre costituisce l'evento scatenante: è molto alta, superiore ai 38°-39°C e precede la convulsione di diverse ore, anche se in alcuni rari casi il rialzo febbrile può essere successivo alla crisi convulsiva e avvenire dopo poche ore. La convulsione di solito si manifesta durante il primo giorno di rialzo febbrile e durante la fase di incremento o di decremento della temperatura.

Nella maggior parte dei casi si tratta di una febbre secondaria a infezioni di tipo virale che colpiscono le prime vie aeree (la forma più comune di CF semplice è quella che insorge in corso di sesta malattia).

In un recentissimo studio sperimentale effettuato sui ratti e apparso su *Nature Medicine* viene riportato che negli animali con ipertermia

LOCI GENICI DELLE CF E RELATIVO CROMOSOMA	
Tipo di CF	Cromosoma
● FEB1 CF familiari, 1	8q13-q21
● FEB2 CF familiari, 2	19p13.3
● FEB3 CF familiari, 3	2q23
● FEB4 CF familiari, 4	5q14-q15

Tabella II

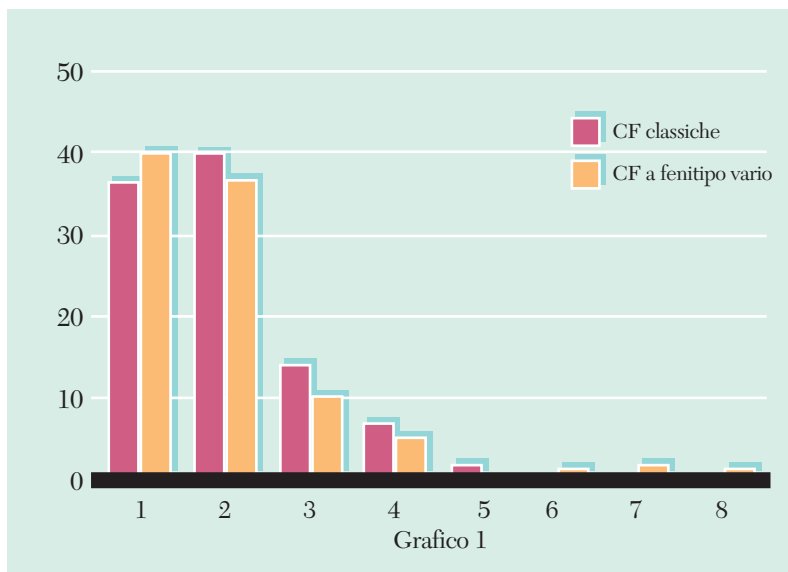


Figura 1 - CF classiche e CF a fenotipo vario: età media di insorgenza.

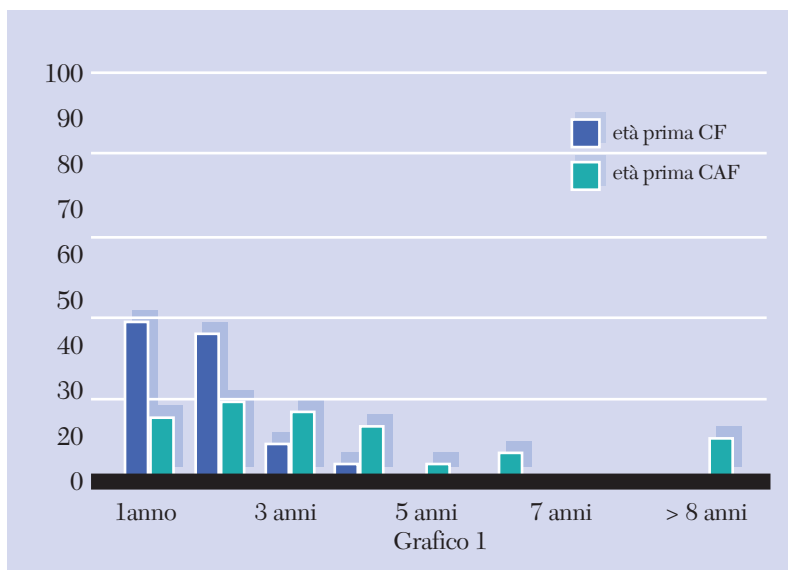


Figura 2 - CF a fenotipo vario: confronto tra le età insorgenza della prima CF e della prima CAF.

si ha una variazione in alcalosi del pH cerebrale, causata dall'aumento della CO₂ con l'incremento degli atti respiratori, e ciò determina un aumento dell'eccitabilità neuronale e convulsioni.

Gli autori hanno anche dimostrato che questo effetto si attenua con l'aumentare dell'età dei ratti. Non sempre tutto ciò che è dimostrato negli animali avviene anche nell'uomo, tuttavia appare chiaro quanto può essere rilevante conoscere il meccanismo che sta alla base delle CF e come queste conoscenze possano aprire nuove prospettive terapeutiche.

Diagnosi

La diagnosi di convulsione febbrile è relativamente semplice. Viene posta in seguito al racconto dell'evento critico, che quasi mai viene osservato direttamente dal medico, e confermata dall'esame neurologico, che di solito è normale e che prudentemente dovrebbe essere ripetuto dopo poche ore dall'evento critico.

L'esame obiettivo generale è nella norma, a parte i segni di un'infezione delle vie aeree superiori (faringe iperemico) o di un'infezione aspecifica, di solito virale.

L'esame neurologico deve essere ripetuto nel timore che compaiano segni di infezione diretta del SNC, come letargia, vomito o disturbi neurologici focali, o che si verifichi un secondo evento convulsivo; tale evoluzione può essere indicativa, oltre che di infezione del SNC, della presenza di ascesso cerebrale.

Non vi sono esami di laboratorio o strumentali specifici per la conferma diagnostica.

La puntura lombare (PL) va eseguita solo se si sospetta la presenza

di un'infezione del SNC dopo l'indagine neuroradiologica (TAC o RMN).

La diagnosi differenziale deve essere posta anche con la sincope febbrile. In questo caso, infatti, la brusca vasodilatazione periferica determina un'improvvisa caduta del flusso ematico cerebrale e bradicardia; il quadro clinico è sovrapponibile e la diagnosi differenziale tra le due forme è molto difficile.

Indagini strumentali

L'elettroencefalogramma (EEG) è normale nella maggior parte dei pazienti ed è preferibile non eseguirlo mentre il bambino è ancora febbrile. Secondo alcuni autori l'esecuzione di un EEG potrebbe non essere utile, e a tale proposito ci sono pareri differenti. Noi riteniamo che questo esame abbia il suo valore, dal momento che, anche se è

normale nella maggior parte dei casi, consente di evidenziare precocemente anomalie intercritiche eventualmente presenti e contribuisce alla diagnosi del tipo di epilessia che alcuni di questi pazienti possono avere. Non è per nulla superfluo, inoltre, conoscere lo stato dell'EEG al primo episodio convulsivo febbrile, soprattutto nei pazienti con CF a esordio molto precoce oppure tardivo. L'EEG può mostrare anomalie intercritiche specifiche e aspecifiche.

Le indagini strumentali neuroradiologiche, quali TAC e RMN, devono essere eseguite solo nel caso in cui vi siano segni clinici di compromissione del SNC o per cause infettive o per patologie neurologiche concomitanti.

Prognosi

La prognosi a breve termine delle CF riguarda le recidive. Il rischio che la CF si ripeta è molto alto, soprattutto nel primo anno successivo al primo episodio. Infatti il 30-50% dei soggetti geneticamente predisposti avrà una seconda crisi e il 10% di questi più di tre. La metà delle ricorrenze si verifica nei sei mesi successivi al primo episodio e tre quarti si verificano nell'arco di un anno.

La prognosi a lungo termine riguarda il rapporto tra CF e successiva epilessia e viene trattato nel relativo paragrafo.

Terapia a lungo termine

Le CF non devono essere trattate in maniera continuativa. La prevenzione delle ricadute in passato si effettuava con il fenobarbital e con il valproato di sodio, in quanto gli altri farmaci anticonvulsivanti di vecchia

CF E VACCINAZIONI

Un punto oggetto di controversie riguarda l'opportunità o meno di sottoporre i bambini con CF ad alcune vaccinazioni che tendono a determinare febbre, come il vaccino contro rosolia, morbillo e parotite e quello antinfluenzale, anche se queste malattie si manifestano con febbre alta e quindi possono di per sé causare convulsioni.

L'indicazione che appare più ragionevole è quella di sottoporre lo stesso a queste vaccinazioni tutti i bambini che soffrono di CF. Una precauzione da mettere in atto può essere quella di preferire che passi un certo intervallo di tempo tra l'ultima CF e la somministrazione del vaccino.

Box 1

- **In occasione di ogni crisi:**
 - porre il paziente in posizione laterale con qualcosa di morbido sotto il capo;
 - slacciare ed alleggerire i vestiti;
 - liberare bene le vie aeree se c'è stato vomito;
 - somministrare un antipiretico se la febbre è alta;
 - ricordare che ogni convulsione ha un inizio e una fine e che in corso di CF le funzioni vitali (respiro e battito cardiaco) restano integre, di conseguenza è molto importante riuscire a mantenere la calma;
 - se la crisi cessa da sola, contattare successivamente il pediatra;
 - se la crisi non cessa, dopo circa 5 minuti somministrare diazepam per via rettale (per esempio Micronoan, clismi già pronti da 5 e 10 mg) e avviarsi al PS più vicino o attivare il 118;
- **Dopo il primo episodio:**
 - finito l'episodio critico è opportuno discuterne con il pediatra e non instaurare alcun trattamento, ma imparare a gestire le eventuali recidive;
 - ogniqualvolta il bambino presenta rialzi febbrili alleggerirlo se troppo coperto e somministrare antipiretici non appena la febbre raggiunge i 38 °C;
 - tenere sempre a disposizione il diazepam da usare per via rettale nel caso in cui la crisi convulsiva persista oltre i 3-4 minuti (da alcuni viene consigliata la somministrazione per os o per via rettale di diazepam al primo rialzo febbrile e durante tutta la durata della febbre; tuttavia, benché attuabile, questa pratica rende il bambino torpido e non sempre riesce a prevenire la crisi, soprattutto quando si manifesta appena prima o in coincidenza con il rialzo febbrile).
- **In caso di recidive:**
 - se le CF si ripetono con eccessiva frequenza o se la CF rientra tra le forme a fenotipo più complesso (per esempio CF che tendono a durare molto a lungo), è bene discutere caso per caso con il pediatra o con il neuropsichiatra o con il neuropsichiatra infantile e programmare un percorso *ad hoc* che preveda eventualmente anche l'impiego di una terapia anticonvulsivante a lungo termine.

Box 2

generazione non avevano alcuna efficacia mentre quelli di nuova generazione non sono stati impiegati per questa patologia. Fino a circa dieci anni fa il trattamento per la prevenzione delle recidive si applicava per lunghi periodi di tempo e cioè fin oltre i 4 anni, nella convinzione che potesse prevenire la successiva comparsa di un'epilessia.

Oggi sono noti sia gli effetti collaterali legati all'impiego di questi farmaci, soprattutto sulla sfera cognitiva, sia la loro inefficacia nel prevenire l'insorgenza di epilessia. Inoltre, si è diffuso l'impiego di una benzodiazepina, il diazepam, che somministrata per via rettale nel momento dell'evento critico riesce a interromperlo nell'arco di pochi secondi. Questo tipo di terapia è facilmente e prontamente applicabile dai genitori e ha cambiato la storia naturale delle CF. L'impiego della stessa molecola per via orale durante tutta la

durata del rialzo febbrile viene consigliata da molti autori, tuttavia non trova un valido aiuto nella pratica clinica per diversi motivi: rende il paziente torpido, nella maggior parte dei casi non riesce a prevenire la crisi e non serve quando la crisi si manifesta prima del rialzo febbrile.

La prevenzione a lungo termine è stata ormai bandita e non viene applicata; tuttavia, in alcuni selezionati casi, che vanno discussi singolarmente, ha ancora la sua validità. Noi riteniamo che possa essere applicata nei bambini con CF a esordio molto precoce e in quelli con patologie di tipo neurologico.

Convulsioni febbrili ed epilessia

Il rapporto tra CF ed epilessia è uno degli aspetti più importanti. Da un punto di vista sia clinico che ge-

netico è oggi possibile identificare all'interno delle CF tre gruppi: le CF familiari, le epilessie e le sindromi epilettiche precedute da CF, la sindrome GEFS+ e l'epilessia mioclonica severa dell'infanzia (EMS) o Sindrome di Dravet.

Le **convulsioni febbrili familiari** corrispondono al fenotipo classico già descritto; pur non essendo noto il gene, sono stati riscontrati quattro loci genici, di alcuni dei quali è nota la storia naturale (**tabella II**).

Le **epilessie e le sindromi epilettiche** che possono essere precedute da CF sono: l'epilessia assenza dell'infanzia, preceduta da CF in circa il 20% dei casi (alcuni di questi soggetti presentano un'anomalia genica, GABRG2, localizzata sul cromosoma 5q31); l'epilessia mioclonica astatica, preceduta da CF nell'11-28% dei casi; l'epilessia rolandica, preceduta da CF nell'8% dei casi; l'epilessia idiopatica occipitale, preceduta da CF nel 17% dei casi; l'epilessia del lobo temporale, preceduta da CF nel 25% dei casi (ma quando è presente farmacoresistenza le CF precedono l'epilessia nel 50-80% dei casi e si può associare sclerosi mesiale dell'ippocampo).

La **sindrome GEFS+** (Generalized Epilepsy Febrile Seizures plus), descritta per la prima volta da Scheffer nel 1987, è un'epilessia familiare autosomica dominante con espressività variabile, nella quale coesistono CF e diversi tipi di epilessia. I soggetti affetti presentano CF, CF+ e vari tipi di CaF, che comprendono CTCG, assenze, convulsioni miocloniche e convulsioni astatiche.

Responsabili della sindrome GEFS+ sono quattro geni, di cui tre codificano per i canali del sodio voltaggio-dipendenti e il quarto per la subunità del GABA (**tabella III**).

La sindrome GEFS+ è molto frequente da un punto di vista clinico,

tuttavia il riscontro della mutazione è raro. In un precedente studio personale condotto su circa 18 famiglie, la mutazione è stata riscontrata solo in due. La mutazione del gene SCN1B è stata la prima a essere descritta, ma il coinvolgimento del gene SCN1A è più frequente ed è responsabile anche dell'epilessia mioclonica severa dove costituisce spesso una mutazione de novo. Il gene SCN1A pertanto è responsabile sia della sindrome GEFS+ che della grave sindrome di Dravet.

Quest'ultima, denominata anche **epilessia mioclonica severa** dell'infanzia, è una rara epilessia, caratterizzata da CF nei primi 18 mesi di vita e dalla successiva presenza di diversi tipi di convulsioni: miocloniche, toniche e assenze. Il ritardo mentale è costante, così come i di-

GENETICA DELLE CF E DELLE CAF		
Tipo di epilessia	Gene	Cromosoma
● GEFS+ tipo 1	SCN1B	19q13
● GEFS+ tipo 2	SCN1A	2q24
● GEFS+ tipo 3	GABRG2	5q33-34
● CF-CaF	SCN2A	2q23-q24
● Epilessia assenza+CF	GABRG2	5q31

Tabella III

ASPETTI CLINICI DELLA SINDROME DI DRAVET
● Storia familiare positiva di epilessia o CF
● Esordio nel primo anno di vita con CF focali o generalizzate
● Sviluppo psicomotorio normale prima della comparsa dei sintomi
● Le crisi miocloniche e/o focali compaiono successivamente
● L'EEG nella prima fase è normale

Tabella IV

sturbi dell'andatura e del comportamento (tabella IV).

Conclusioni

Le CF costituiscono una patologia piuttosto complessa.

Alla luce di una più attenta e recente valutazione di alcuni dati clinici l'età di comparsa e l'età di risoluzione delle CF devono essere spostate rispettivamente oltre i 6 anni e oltre i 10 anni.

Da un punto di vista clinico e genetico è possibile individuare alcune importanti sindromi facenti parte di un unico ampio spettro, che va da forme clinicamente più lievi, come la GEFS+, a forme più gravi come la sindrome di Dravet, le quali, peraltro, condividono un'unica mutazione dei canali del sodio, tanto da farle rientrare nel gruppo delle malattie dei canali.

Tra i fattori di rischio indicativi di successiva epilessia, appaiono molto importanti la familiarità per CF e/o convulsioni, la comparsa di CaF nello stesso arco di tempo delle CF, la presenza di anomalie EEG, la presenza di CF tardive e di CF precoci.

Per approfondire

Annegers JF, Houser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-8.

Annesi G, Gambardella A, Carideo S, et al. Two novel SCN1A missense mutation in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Epilepsia* 2003;44:1257-8.

Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:421-30.

Incorpora G. Le convulsioni febbrili. In: Pavone L, Ruggieri M. *Neurologia pediatrica*. Milano: Masson, 2006.

Incorpora G, Cocuzza M, Catalano F, et al. Febrile seizures follow by epileptic seizures. *Boll Lega It Epil* 1995/1996;341-343.

Korff CM, Nordli MD, Nordli DR. Epilepsy syndromes in infancy. *Pediatric Neurol* 2006;34:253-63.

Pavone L, Cavazzuti GB, Incorpora G, et al. Late febrile convulsions: A clinical follow-up. *Brain Dev* 1989;11:183-5.

Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-90.

Wallace SJ (ed) *Epilepsy in children*. London, Chapman & Hall, 1996.

Winawer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? *Epilepsia* 2005;46(S10):24-30.

COME COMPORTRSI DAVANTI A UNA CF IN UN LATTANTE

La CF non è mai causa di compromissione delle funzioni vitali del bambino e quindi di morte. La crisi ha un inizio e una fine ben definite, anche quando tende a persistere.

Se siamo davanti a un lattante o a un bambino che presenta una CF occorrerà assumere alcuni importanti comportamenti. È essenziale mantenere la calma e farla mantenere a chi assiste il bambino. È molto utile porre il bambino in posizione laterale, in maniera da poter meglio liberare le vie aeree, togliergli alcuni indumenti se è molto coperto, abbassare la temperatura o con manovre fisiche o con farmaci antipiretici e visitare il bambino per rendersi conto dell'origine dello stato febbrile. È molto raro che la convulsione si ripeta durante lo stesso episodio febbrile.

Box 3