

## DUGOTRAJNO PRAĆENJE I ISHOD DJECE S FEBRILNIM KONVULZIJAMA

LJERKA CVITANOVIĆ ŠOJAT<sup>1</sup>, MAŠA MALENICA<sup>1</sup>, ROMANA GJERGJA JURAŠKI<sup>1</sup>, ZLATKO SABOL<sup>2</sup>,  
KRISTINA KUŽNIK<sup>1</sup>, TINA ŠOJAT<sup>1</sup>

*Febrilne konvulzije (FK) prethode raznim oblicima epilepsije u 10-15% djece. Rizik za pojavu epilepsije u djece koja su imala FK je 3% u dobi od 7 godina. Kompleksne FK-e povezane su s početkom epilepsije u mlađoj dobi. Jedna trećina bolesnika s epilepsijom temporalnog režnja ima pozitivnu anamnezu na prolongirane FK-e. Obavljena je retrospektivna analiza podataka bolesnika s FK-ama koji su bili hospitalizirani i poslije praćeni ambulantno tijekom 20 godina. Osamsto osamdesetero bolesnika imalo je FK: jednostavne 81,1% i recidivirajuće/kompleksne 18,9%. Nakon FK-a 33-je bolesnika imalo je afebrilne konvulzije. Epilepsija se javila u 23-je djece 1-5 godina nakon FK-a: 5-ero ima generalizirani idiopatski oblik; 7-ero parcijalni /kriptogeni ekstratemporalni i 2-je temporalni, a 3-je simptomatski parcijalni. Nakon FK-a dvoje djece je imalo epileptičku encefalopatiju, dvoje sindrome s molekularnim abnormalnostima, a jedno je dijete imalo Fahrovu bolest. Jedna je djevojčica došla u febrilnom epileptičkom stanju i postavljena je dijagnoza Sturge Weberovog sindroma. Među 23-je djece s epilepsijom 13-ero je imalo jednostavne, a 10-ero recidivirajuće FK-e. Dobra kontrola epilepsije postignuta je kod 7-ero djece; normalan intelektualni razvoj ima njih 6-ero. Među naših 880-ero bolesnika s FK-om njih 2,6% razvilo je epilepsiju; među njima dvoje djece ima tvrdokornu idiopatsku temporalnu epilepsiju. Hipokampalna skleroza nije nađena u naše djece s epilepsijom, kojoj su prethodile FK-e.*

Deskriptori: DIJETE; FEBRILNE KONVULZIJE; EPILEPSIJA – abnormalnosti, klasifikacija, terapija lijekovima

### UVOD

Febrilne konvulzije (FK) epileptički su napadaji uzrokovani povišenom temperaturom, koja nije posljedica intrakranijalne infekcije ili drugih promjena u središnjem živčanom sustavu, a kojima nisu prethodile afebrilne konvulzije. Prema klasifikaciji epilepsija i epileptičkih sindroma Internacionalne lige protiv epilepsije (ILAE) od 1989. FK-i su uvršteni u posebne sindrome kao napadaji vezani za određene situacije (1). U *Report of the ILAE Task Force on Classification and*

*Terminology* iz 2001. smatra se da bi se na sindrom FK-a trebalo gledati kao na sindrom posljedičnih konvulzija, a ne kao na pravi epileptički sindrom, pri kojemu su napadaji neprovocirani (2). U *Report of the ILAE Classification Core Group* iz 2006. godine FK-i su klasificirani u epileptičke sindrome koji se javljaju prema dobi, a riječ je o epileptičkim napadajima kod kojih se ne postavlja dijagnoza epilepsije (3). U *Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology*, 2005.–2009. iz 2010., FK -i su svrstani u stanja epileptičkih napadaja koji se tradicionalno ne dijagnosticiraju kao epilepsija *per se* (5).

FK treba razlikovati od “konvulzija u temperaturi”, tj. kad se konvulzije javljaju u bilo kojoj djetetovoj dobi kod povišene temperature, a ona može biti povišena zbog bilo kojeg uzroka (5).

Prevalencija FK-a je 2-5% djece do 5 godina života (u Japanu 7%). FK-i čine

30% svih konvulzija u dječjoj dobi. Godišnja incidencija iznosi 460-ero djece na 100 000 (5). FK-i se javljaju od 6 mjeseci do 5 godina, s najvećom učestalošću između 18 i 22 mjeseca (6). Prvi put će se FK javiti prije 2. godine života kod 60% djece, između 2. i 3. godine kod njih 20% i nakon 3. godine kod 20% djece (7). Dječaci imaju češće FK od djevojčica - 60%:40% (5).

Obično se konvulzije javljaju unutar 24 h od pojave temperature koja se obično kreće od 38,5°C do 39,0°C rektalno. Konvulzije su prvi znak bolesti u 25 do 42% djece (5). Oko 75% djece ima “jednostavni/nekomplicirani” FK koji traju <15 minuta, generalizirani su (klonički ili toničko-klonički) i jave se jedan put u 24 h. Javit će se najviše 2 puta u tipičnoj dobi, neurološki status je uredan prije i poslije konvulzija, a EEG je normalan (6).

Oko 20% djece ima “kompleksni/složeni/komplicirani” FK koji traju >15 min,

<sup>1</sup> KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za pedijatriju, Neuropedijatrijski odsjek

<sup>2</sup> Poliklinika „dr. Sabol“

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Ljerka Cvitanović Šojat, Klinika za pedijatriju, Neuropedijatrijski odsjek, KBC „Sestre milosrdnice“, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, E-mail: ljerka-cvitanovic.sojat@zg.t-com.hr

a početak je fokalni ili se javljaju u seriji jedan za drugim ili 2 ili više puta unutar 24 h. Toddova tranzitorna fokalna postiktalna pareza javlja se u 0,4% djece (7). Javljaju se tri ili više puta, neurološki status je promijenjen prije i poslije napadaja kao i EEG.

“Atipični” FK-i se javljaju kod niže tjelesne temperature ili u dobi koja nije uobičajena, pa ih je bolje nazvati konvulzijama u temperaturi.

Oko 4-5% djece ima febrilni status epilepticus u trajanju od  $\geq 30$  minuta (najduži opis 120 minuta) ili unutar 30 minuta više epileptičkih napadaja bez dolaska k svijesti između njih. Među tom djecom njih je 68 do 74% mlađe od 2 godine; 3% djece je imalo neonatalne konvulzije, 20% neurološka odstupanja, 15% ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na febrilne konvulzije i 11% na epilepsiju (8).

Etiologija FK-a nije poznata i spominje se više mogućih uzroka: uzajamno djelovanje nezrelog mozga (usporena mijelinizacija?), povišenje temperature i genetička predispozicija mogu dovesti do FK-a. U nezrelom mozgu smanjena mijelinizacija i povećana potrošnja kisika kod infekta, ali i nezrela termoregulacija i nemogućnost povećanja staničnog energetskog metabolizma kod povišene temperature mogu dovesti do febrilnih konvulzija. Kod djece s FK-om nađene su povišene vrijednosti interleukin-1 receptor antagonista (IL-1RA) i interleukina-6 (IL-6), pa vjerojatno imaju udjela u patogenezi FK-a (5, 9). FK-u su sklona djeca kod koje se u febrilitetu ne podiže razina histamina u likvoru (10).

Rizik za pojavu febrilnih konvulzija je 30% ako dijete ima dva ili više faktora rizika: roditelji, braća, stričevi/ujaci, tete, djedovi ili bake imali su FK-e, odnosno prema mišljenju roditelja djetetov psihomotorni razvoj bio je usporen, naveden je i produženi boravak u rodilištu više od 28 dana zbog perinatalne bolesti ili boravak u dječjem kolektivu (11, 12).

Način nasljeđivanja u obiteljima s više članova koji su imali FK-e podupire hipotezu autosomno-dominantnog nasljeđivanja s ograničenom penetrantnošću. U nekim se obiteljima ne može isključiti i poligeno nasljeđivanje. Parametarskom analizom povezanosti (od engl. *linkage analysis*) identificiran je autosomno-dominantan lokus *FEB1* na kromosomu 8q13-q21, zatim *FEB2* na 19p13.3, *FEB3* na 2q23-q24, *FEB4* na 2p24, *FEB5* 6q22-q24, *FEB6* na 18p11.2 (13, 14). U nekim je obiteljima riječ o kompleksnom na-

sljeđivanju i različitim fenotipovima s febrilnim konvulzijama, generaliziranim napadajima koji su često izazvani povišenom temperaturom nakon 6. godine života i parcijalnim napadajima - generalizirana epilepsija s FK-om + (GEFS<sup>+</sup>). Kod GEFS<sup>+</sup>-a tip 1 nađen je lokus na 19q13.1 s mutacijom u voltažnom Na-kalanu  $\beta$ -1 podjedinice gena (*SCN1B*) (14). Kod GEFS<sup>+</sup>-a tip 2 identificiran je lokus na 2q21.33 i 1q24-33, a u nekih obitelji nađene su i mutacije na genu *SCN1A*. Kod GEFS<sup>+</sup>-a tip 3 nađene su mutacije na genu *GABGR2*. Kod FK-a s afebrilnim konvulzijama nađena je mutacija u genu *SCN2A1* (13, 14).

Kod djece s FK-om nađeno je mnogo mogućih uzroka povišene temperature: bakterijski ili virusni infekt gornjih dišnih putova (38%), upala srednjeg uha (23%), pneumonija (15%), gastroenterokolitis, uključujući infekt sa Shigellom i rota virusom (7%), exantema subitum (5%, prema nekima 8 do 13%) i neinfekcijske bolesti (12%) (16). Nema podataka o vrsti infekcije nakon uvođenja cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae*, vodenih kozica, pneumokoka ili meningokoka. Konvulzije nakon cijepljenja staničnim cjepivima protiv difterije-pertusisa-tetanusu i morbila posljedica su povišenja temperature tim cjepivima, a ne njihova nuspojava. Nakon ovih cjepiva FK-i su bili u 6-25:100 000 djece (17). Acelularno cjepivo protiv pertusisa sada rijetko izaziva febrilitet, pa prema tome i FK-e.

Dijagnoza kod FK-a postavlja se na temelju anamneze, pedijatrijskog i neurološkog pregleda. Obrada i laboratorijska dijagnostika usmjerena je u traženju izvora infekta. Razina Na u krvi je u 52% djece s FK-om niža od 135mmol/L, dok su ostale rutinske laboratorijske pretrage uredne, uključujući i Ca, P i Mg. Bakterijemija je prisutna u 2% do 5% djece s FK-om (16).

American Academy of Pediatrics u 1996. preporučila je obveznu lumbalnu punkciju u sve djece mlađe od 18 mjeseci, u djece koja su primala antibiotik i u djece s kompliciranim i atipičnim FK-om (18). U ostale djece će se prema kliničkom statusu i nalazima odlučiti individualno o potrebi lumbalne punkcije. U djece s FK-om bakterijski meningitis nađe se u 2 do 5% i virusni u 6,6% djece (19, 20).

Treba razlikovati FK od konvulzije u febrilitetu zbog meningitisa, meningoencefalitisa, djece s cerebralnom paralizom i intekurentnim infektom kad je potrebno učiniti lumbalnu punkciju. Prevalencija

konvulzija uz bakterijski meningitis kreće se od 13 do 27% (7). U populaciji je prevalencija FK-a s meningitisom/encefalitisom 0,08% u djece mlađe od 7 godina (7).

Dodatne pretrage kod FK-a: EEG obavljen unutar 7 dana od FK-a može biti usporen u 1/3 bolesnika. U kasnijem praćenju nalaze se u 1/3 temporalno šiljci, obostrano javljanje šiljak-valova i javljanje šiljak-valova u pospanosti. American Academy of Pediatrics je objavila da bilo kakvi nalazi na EEG-u kod jednostavnih ili kompliciranih FK-a ne mogu upućivati na kasnije javljanje epilepsije. CT/MR mozga nije potrebno raditi kod jednostavnih FK-a nego kod kompliciranih.

U većini slučajeva kod početka FK-a, prije dolaska u bolnicu, prisutni su samo roditelji, a konvulzije prestaju same nakon nekoliko minuta. Potrebno je samo okrenuti dijete na bok i poduzeti mjere za sniženje temperature antipiretikom i ostalim mjerama. Kad konvulzije traju više od 10 minuta, roditelji mogu primijeniti diazepam rektalno u dozi od 0,5 mg/kg ili oralno u dozi od 0,3 mg/kg. Liječnik će dati diazepam iv. u dozi od 0,2 do 0,3 mg/kg, a ako konvulzije ne prestaju, primijenit će terapiju kao i kod nefebrilnih konvulzija.

Hospitalizacija nakon prvih jednostavnih i kompliciranih FK-a je indicirana, uz primjenjivanje gornjih preporuka za dijagnostiku febrilne bolesti i liječenje prema nalazima. Febrilni *status epilepticus* liječi se kao i nefebrilni epileptički status. Kod mogućnosti smještaja u jedinicu intenzivnog liječenja na 24 h moći će se pomnini praćenjem i jednostavnih i kompliciranih FK-a odlučiti o potrebi lumbalne punkcije i na taj način će se u 62% djece izbjeći bespotrebna lumbalna punkcija (20).

U profilaksi FK-a potrebno je provođenje antipireze. Intermitentna profilaksa u vrijeme febrilne bolesti s oralnim ili rektalnim diazepamom u dozi od 0,3 mg/kg smanjuje za 44% rizik od recidiva FK-a (20). Kad su FK-e prvi znak bolesti, ove mjere su terapijske. Uz ove doze diazepamama nisu prisutne ozbiljnije nuspojave i one su tranzitorne: 39% djece ima ataksiju, somnolenciju ili iritabilnost (20).

Do oko 1979.-1980. godine preporučivala se kontinuirana profilaksa fenobarbitalom za prevenciju recidiva FK-a (22). U mnogim radovima njegova je učinkovitost postala upitna i nije nađena prednost pred placebom. Nema nikakve opravdanosti ni dokaza da kontinuirana

profilaksa antiepilepticima fenobarbitalom, fenitoinom, valproatom ili karbamazepinom smanjuje rizik od ponovnih FK-a ili epilepsije (7). Ni American Academy of Paediatrics ne preporuča profilaktičku upotrebu antiepileptika ni kod jednostavnih niti kod kompleksnih FK-a (23).

Većina djece koja su imala FK imaju dobru prognozu i normalan ishod. U usporedbi s djecom koja nisu imala FK-e, djeca s FK-ama imaju isti školski uspjeh, intelektualne sposobnosti i ponašanje. Kod djece koja su i prije FK-a imala odstupanja u psihomotornom razvoju, takvo stanje nije povezano s FK-ama. Nema opisa iznenadne dojenačke smrti vezane za FK-e (17).

Postoji rizik za ponovno javljanje FK-a ako se prve FK-e jave prije godine dana života i ponoviti će se u oko 50% djece, a ako se jave nakon godine u oko 30 do 32% djece. U 15% djece FK će se javiti dva puta, u 7% tri ili više puta (18). Rizik je veći kad su se prvi FK-i javili kratko nakon povišenja temperature koja je niža od 38,5°C; kad su FK-i bili kod braće ili roditelja; kad je stalno prisutno odstupanje u neurološkom statusu; kad su prvi FK-i komplicirani.

Uvijek se postavlja pitanje postoji li predispozicija za epilepsiju nakon FK-a. Prevalencija epilepsije u djece u dobi od 7 godina bez FK-a je 0,5% (5). Nakon prvih FK-a 2-4% djece imat će najmanje jedan neprovocirani napadaj, a taj rizik je 4 puta veći nego u općoj populaciji (24). Za javljanje epilepsije u djece koja su imala FK važna su 3 faktora: epilepsija u roditelja ili braće, abnormalan psihomotorni status prije FK-a i kompleksni FK-i. Način liječenja FK-a ne utječe na kasniji postotak djece s epilepsijom (21). Djeca s različitim oblicima epilepsije 10-15% imala su FK-e. Među tom djecom 1-2,6% imalo je jednostavne FK-e, 4% kompleksne, 6% prolongirane i 49% sve kliničke značajke kompleksne FK-e (24). Rizik za epilepsiju u dobi od 7 godina iznosi 3%, a u dobi od 25 godina 7% (20). Među djecom s benignom rolandičkom epilepsijom ili Panayiotopulosovim sindromom 10-30% imalo je FK-e, a s benignom mioklonom epilepsijom rane dobi 20% (24). Nakon FK-a najčešće se javlja epilepsija s toničko-kloničkim grčevima, 1,6% ima kompleksnu parcijalnu epilepsiju (18). Teškoj mioklonoj epilepsiji rane dobi katkad prethode multipli FK-i. Kompleksni FK-i su povezani s ranijim javljanjem epilepsije. Hipokampalna skleroza je za

života dijagnosticirana nakon 1990. godine MR-om mozga kod djece koja su u ranom djetinjstvu imala prolongirane konvulzije. Neka su djeca imala abnormalan hipokampus, tj. asimetričan, a taj nalaz nije mogao nastati kao posljedica edema unutar 2 tjedna nakon konvulzija kad je prvi put obavljen MR mozga. Ta su djeca imala i druge abnormalnosti mozga, pa su prolongirane konvulzije posljedica već postojeće patologije mozga. Još je češće nađena hipokampalna asimetrija kod prolongiranih febrilnih konvulzija ranog djetinjstva. Hipoteza o povezanosti prolongiranih FK-a s mezijalnom temporalnom sklerozom i tvrdokornom temporalnom epilepsijom nije potvrđena i smatra se da je moguća u 1:75 000 djece (25). Među djecom s epilepsijom prisutna je mezijalna temporalna skleroza i bez anamneze o FK-u. Hipokampalne abnormalnosti nalaze se i u više članova iste obitelji, a drugi članovi nisu imali epilepsiju ni FK, pa je riječ o genetički determiniranim stanjima (26). Povezanost kompleksnih FK-a s atrofijom hipokampusa i epilepsijom temporalnog režnja upućuje na interakciju genetičkih faktora i faktora okoline.

Retrospektivne analize našle su anamnezu o kompleksnim i prolongiranim FK-ima u 40% odraslih s tvrdokornom epilepsijom temporalnog režnja, a asimetrija hipokampusa nađena je jedino u onih koji su imali prolongirane FK-e u ranoj dječjoj dobi (25). Hipokampalna atrofija i mezijalna temporalna skleroza u odraslih s prolongiranim FK-om ne moraju biti uzročno povezani, jer 64% odraslih s epilepsijom imalo je te nalaze i bez anamneze o FK-u (27).

Preporuča se potpora obitelji djeteta s FK-om, većina roditelja ne zna ništa o FK-u prije njegovog nastupa i misle da im dijete umire ili se guši. Roditelje treba obavijestiti o povišenoj temperaturi i FK-u, a roditelje koji su bili prisutni kod FK-a valja dodatno informirati da se izbjegne njihova dugotrajna zabrinutost, noćno promatranje djeteta i veliki strah od povišenja temperature. Edukacija se sastoji u objašnjenju o FK-u, antipirezi i profilaksi ponovnog napadaja (28).

#### NAŠI BOLESNICI

U 20-godišnjem razdoblju (1985.-2005. godine) na našem je odsjeku hospitalizirano 7025-ero djece s neurološkim dijagnozama i među njima je 880-ero (12,5%) imalo FK. Među tom djecom 714-ero je imalo prve febrilne konvulzije,

a njih 166-ero imalo je recidiv FK-a. Ako izdvojimo djecu koja su na Neuropedijatrijski odsjek primljena zbog gubitka svijesti, među njima je 32% imalo FK, također je kod 32% postavljena dijagnoza epilepsije, njih 21% je imalo prvi neprovocirani epileptički napadaj ili epileptički status, 7% je imalo sinkope, 6% je imalo prvi provocirani epileptički napadaj (izuzeti su FK-i) i 2% je imalo afektivne respiratorne krize.

Od 1996. do 2000. godine na našem je odsjeku bilo hospitalizirano 215-ero djece s febrilnim konvulzijama među kojima njih 12-ero (5,6%) došlo u febrilnom statusu epileptikusu, srednja dob je bila 1,92 godina. Uzrok febriliteta u osmero od navedene djece je bio respiratorni infekt, dvoje je imalo infekciju središnjeg živčanog sustava, jedno je dijete imalo bolest mačjeg ogreba i jedno je razvilo febrilni epileptički status unutar 24 h nakon cijepjenja DTP+Polio. Među tom djecom šestoro ih je već prije imalo dijagnosticiranu epilepsiju.

Posebno smo analizirali 10-godišnje razdoblje (1987.-1996.) kad je uz osnovne hematološko-biokemijske i mikrobiološke pretrage, kao dio dijagnostike, kod prvih FK-a kod sve 302-je djece, bez obzira na dob, učinjena i lumbalna punkcija (LP) koja je u 245-ero bila uspješna, u 27-ero *punctio sicca*, a u 30-ero nije obavljena. Od učinjenih LP-a 5,7% imalo je abnormalan nalaz u likvoru (srednja dob 21,5 mjeseci). Među njima je 1,2% imalo meningokokni meningitis, odnosno herpes simplex meningitis. Među svom djecom samo je jedno imalo pozitivne meningalne znakove.

Iz ukupno promatranog 20-godišnjeg razdoblja (1985.-2005.) između hospitalizirane djece s FK-om izdvojamo njih 23-je (2,6%) u koje se u razdoblju 1 do 5 godina nakon FK-a razvila epilepsija. Jednostavni FK ili recidivirajući jednostavni FK imalo je 18-ero djece, a 4-ero ih je kod dolaska imalo komplicirani FK. Jedna dvogodišnja djevojčica je došla u febrilnom statusu epilepticusu i postavljena je dijagnoza Sturge Weberovog sindroma. U 4-ero djece s urednim psihomotornim razvojem generalizirana epilepsija javila se u razmaku od 4 do 5 godina nakon FK-a, među njima je u 3-je prekinuta terapija i nemaju recidiv epilepsije, a samo se kod jednog dječaka terapija nije mogla prekinuti zbog recidiva napadaja. U 4-ero djece su se nakon FK-a javili i recidivi afebrilnih napadaja, a nakon toga postavljena je dijagnoza epilepsije: sed-

mogodišnja djevojčica se liječi od parcijalne kompleksne epilepsije s ekstratemporalnim šiljak-val kompleksima, a 24-godišnja djevojka ima idiopatsku epilepsiju temporalnog režnja, tvrdokornu na terapiju i laku mentalnu retardaciju. U dva dječaka razvila se parcijalna kompleksna ekstratemporalna epilepsija kriptogenog uzroka: jedan je dječak u domu i teško je psihomotorno retardiran, a jedan ima laku mentalnu retardaciju i ide u školu po skraćenom programu. Parcijalna kompleksna lezijska epilepsija tvrdokorna na terapiju javila se u dječaka s jednostavnim FK-om i ektopijom sive mase i u djevojčice s recidivima FK-a i Farrovim sindromom. Četvero djece sa psihomotornom retardacijom od rane dobi došlo je s FK-om, dvoje je rođeno prijevremeno, a jedno dijete je imalo mikrocefaliju i poslije se u troje razvila simptomatska parcijalna kompleksna epilepsija i u jednog Westov sindrom. Jedna je djevojčica imala jednostavni FK, nakon kojega uslijedila je idiopatska teška mioklona epilepsija rane dobi. Jedna djevojčica je došla s jednostavnim FK-om uz meningoencefalitis i posljedice su parcijalna kompleksna dobro regulirana epilepsija i mentalna retardacija. Dvoje djece imalo je jednostavni FK i poslije je postavljena dijagnoza Mowat Wilsonovog i Bardet Biedeleovog sindroma. Jedan je dječak imao u tri navrata jednostavni FK uz profilaksu valproatom kroz 2 godine, a u dobi od 7 godina umro je od SSPE-a. Jedna djevojčica imala je u tri navrata jednostavni FK te je primijenjena dvogodišnja profilaksa valproatom, tijekom koje se razvila non-Hodgkinova bolest sa 2 recidiva i nakon kojih je uslijedila remisija. Jedna djevojčica je od 2. do 7. godine života imala febrilne konvulzije kod svakog infekta i bila je na profilaksi fenobarbitalom do 12. godine života. Bila je urednog psihomotornog razvoja, školovala se i zaposlila. U 24. godini je u trudnoći dobila generaliziranu epilepsiju koja je dobro kontrolirana s 2 antiepileptika. Njena djevojčica, koja je urednog razvoja, imala je u prvoj i drugoj godini jednostavne febrilne konvulzije; na intermitentnoj je profilaksi.

Ispitali smo 48-ero roditelja čija su djeca hospitalizirana nakon prvih jednostavnih FK-a. Dobili smo odgovore da 42% roditelja ne zna ništa o FK-u prije njihovog javljanja. Na pitanje što su mislili kad su vidjeli dijete u konvulzijama, 52% roditelja je mislilo da dijete umire, 23% je mislilo da dijete ima epilepsiju, samo 6,5% je znalo da dijete ima febrilne

konvulzije, dok ostali nisu znali što bi moglo biti posrijedi. Na pitanje roditeljima što su učinili kad su vidjeli dijete u konvulzijama: 50% roditelja imalo je paničnu reakciju, dozivali su pomoć, nisu dali antipiretik ni mjerili temperaturu; 30% je odmah zvalo hitnu pomoć, nisu dali antipiretik; samo je 13% roditelja izmjerilo temperaturu, dalo antipiretik i onda zvalo pomoć. Na pitanje kako će kod sljedeće temperature reagirati - 43% roditelja odgovorilo je da će reagirati panično.

#### RASPRAVA

Među bolesnicima na Neuropedijatrijskom odsjeku s neurološkim dijagnozama 12,5% hospitalizirano je zbog FK-a, među njima prve FK-e imalo je 81,1% djece, a recidiv 18,9%. Ako izdvojimo djecu koja su na odsjek primljena zbog cerebralnih napadaja, 32% je primljeno zbog prvih ili recidivirajućih FK-a. Malo je studija koje iznose podatke o broju hospitalizirane djece s febrilnim konvulzijama. Neki autori smatraju da ne treba hospitalizirati djecu s jednostavnim febrilnim konvulzijama ako je dijete pod odgovarajućim nadzorom (29). Prema epidemiološkom istraživanju FK-a u Velikoj Britaniji 56% djece s jednostavnim i 83% s kompliciranim FK-om dovedeno je u bolnicu (30), odnosno 70% djece s FK-om kratkog trajanja i 87% s FK-om koji trajao duže od 30 minuta (31). U National Child Development Study među 1043-je djece koja su imala jedan napadaj gubitka svijesti u njih 33,2% uzrok su bile febrilne konvulzije (32), a taj se broj slaže i s našim postotkom djece koja su među onom hospitaliziranom s gubitkom svijesti imala FK.

Analizom 5-godišnjeg razdoblja kad je hospitalizirano 215-ero djece s febrilnim konvulzijama (1996.-2000.) od njih je 12-ero (5,6%) došlo u febrilnom epileptičkom stanju. Opisan je isti postotak javljanja febrilnog epileptičkog statusa od 5% između 428-ero djece s febrilnim konvulzijama (33), dok je u epidemiološkom istraživanju FK-a, u Velikoj Britaniji među svom djecom njih 20% imalo je febrilni epileptički status (31). Prosjek dobi naše djece s febrilnim statusom epilepticusom bio je 1,92 godina, kao i kod Shinnara i sur. (34), a drugi autori febrilni epileptički status najčešće nalaze kod djece od 18 mjeseci (29, 31).

U 10-godišnjem razdoblju od 302-je djece s FK-om načinjena je lumbalna

punkcija u njih 245-ero (81,1%). Među tom djecom 5,7% imalo je abnormalan nalaz u likvoru (srednja dob 21,5 mjesec). Među njima je 1,2% imalo meningokokni meningitis, odnosno H. simplex meningitis. Među svom djecom samo je jedno dijete imalo pozitivne meningealne znakove. Među 1043-je djece koja su imala jednu ataku gubitka svijesti, meningitis ili encefalitis je uzrokovao konvulzije i gubitak svijesti u njih 1,2% (32). Navode se podatci o meningitisu kod djece s FK-om između 2-5% (11, 35, 36). Zbog svega nabrojenog ostaju preporuke za obveznu lumbalnu punkciju American Academy of Pediatrics (18), a slažu se i drugi autori (11, 12, 18, 29). N. Barišić preporuča obveznu lumbalnu punkciju u sve djece mlađe od 24 mjeseca (35), a isto preporučamo i mi na osnovi naših retrospektivnih istraživanja. U ostale djece će se prema kliničkom statusu i nalazima odlučiti individualno o potrebi lumbalne punkcije. Kod mogućnosti smještaja djece u jedinicu intenzivnog liječenja tijekom 24 h nakon FK-a izbjeći će se lumbalna punkcija u 62% djece (20).

U retrogradno analiziranoj dokumentaciji hospitalizirane djece s FK-om od 1985. do 2005. razvila se u 2,6% (23-je djece) epilepsija u razdoblju od 1 do 5 godina nakon FK-a. Od toga je među 13-ero djece s jednostavnim FK-om 6-ero imalo idiopatsku generaliziranu, 6-ero idiopatsku i jedno simptomatsku parcijalnu epilepsiju. FK i zatim afebrilne konvulzije imalo je 3-je djece i od njih je jedno dijete imalo generaliziranu idiopatsku, a 2-je parcijalnu idiopatsku epilepsiju. Kompleksne FK-e imalo je 6-ero djece i među njima je njih 3-je imalo parcijalnu kompleksnu epilepsiju i 3-je epilepsiju u sklopu epileptičkih sindroma. Febrilni epileptički status je doveo do dijagnoze Sturge Weberovog sindroma u jednog djeteta. U velikom epidemiološkom istraživanju djece s FK-om autori nisu naveli postotak 5-godišnjaka koji imaju epilepsiju, već su samo evaluirali njihov intelektualni status (30). Među djecom koja su imala FK njih 2-10% će razviti epilepsiju (11, 33, 37, 38). Usprkos migracijama koje su se očekivano događale tijekom Domovinskog rata u Republici Hrvatskoj i koje su mogle utjecati na naše rezultate, podatci o razvoju epilepsije u 2,6% djece nakon FK-a ne pokazuju odstupanja u odnosu na rezultate koji se navode u dostupnoj literaturi. Među djecom koja će poslije razviti epilepsiju, kompleksni FK imalo je 6,3%, a jednostavni 1% djece (37). Prema 20-godišnjem praćenju, kod djece koja su

imala FK, razvoj generalizirane idiopatske epilepsije ima dobru prognozu uz mogućnost ukidanja antiepileptičkih lijekova, a razvoj parcijalne simptomatske i idiopatske epilepsije vezan je za lošiju kontrolu bolesti. Djeca sa sindromima imala su lošu kontrolu epilepsije, osim djeteta koje je nakon Westovog sindroma bez terapije i nema epilepsiju. Prema istraživanjima većina epilepsija nakon FK-a su generalizirane epilepsije, a parcijalna epilepsija se javlja najčešće nakon jednostranih FK-a (39). Epidemiološka danska studija, koja je obuhvatila djecu rođenu između 1978.-2002., navodi da je kumulativni indeks epilepsije nakon FK-a poslije 23 godine praćenja 6,9%. Populacijske studije i prospektivne studije u djece s FK-om nisu našle povezanost FK-a s mezijalnom temporalnom sklerozom (40, 41, 42), a mi je nismo našli ni u jednog od naših bolesnika.

Prema našem praćenju bolesnika i retrospektivnoj analizi podataka nismo utvrdili da kontinuirana profilaksa antiepileptičcima ni kod jednostavnih niti kod kompleksnih FK-a smanjuje rizik od ponovnih FK-a ili epilepsije, a isti se podatci navode i u mnogih autora (6, 7, 23, 29, 35, 43). Kao i mnogi autori (6, 7, 12, 23, 29, 35, 44, 45), i mi smo preporučili roditeljima intermitentnu profilaksu mikrokliptomama diazepama i primjenjivanje antipireze. Također educiramo roditelje o FK-u, kao i o provođenju navedenih mjera. Za mnoge roditelje važna je spoznaja da imaju pri ruci mikrokliptomu diazepama i time su oslobođeni zabrinutosti, bez obzira na to što je mnogi neće nikad ni primijeniti.

#### ZAKLJUČAK

FK je najčešći oblik konvulzija u djece. Razumijevanje prirode FK-a kao i prognoza omogućuju liječniku i ostalom medicinskom osoblju da razuvjere roditelje o opasnostima od FK-a, kao i o rizicima u slučaju njegova ponavljanja. Na taj će se način pružiti djetetu najbolja zaštita i liječenje. Javljanje epilepsije u djece koja su imala FK nije znatno veće od njene pojave u djece bez FK-a. Broj djece koja će nakon FK-a imati epilepsiju ne može se predvidjeti, a također ni spriječiti davanjem antiepileptika, kontinuirano ili intermitentno. Retrogradno smo analizirali razdoblje hospitalizirane djece i praćene ambulantno od 1985. do 2005. i našli da je 2,6% djece razvilo epilepsiju nakon FK-a, a taj broj odgovara i navodima iz literature.

#### LITERATURA

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
2. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
3. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558-68.
4. Berg AT, Berkovic F, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
5. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic376.htm>
6. Johnston MV. Febrile seizures in Nelson Textbook of Pediatrics. Ed. Kliegman RM, Behram RE, Jenson HB. 18th Ed, 2007, Saunders Elsevier, 2457-8.
7. Knudsen FU. Febrile seizures: Treatment and Prognosis. *Epilepsia* 2000;41:2-9.
8. Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, O'Dell C, Driscoll SM, Maytal J et al. Short-term outcome of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42:47-53.
9. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro-and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002;43:920-3.
10. Kiviranta T, Toumisto L, Airaksinen E. Histamine in cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Epilepsia* 1995;36:276-80.
11. Wallace SJ. The child with febrile seizures. Wright, London 1988.
12. Paučić-Kirinčić E, Sasso A, Sindičić N, Prpić I. Febrilne konvulzije. *Pedijatrija danas* 2006;2:1-10.
13. Rimac M, Marušić Della Marina B. Febrilne konvulzije. *Paediatr Croat* 2004;48:85-8.
14. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 1996;33:308-12.
15. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999;45:75-81.
16. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, Reid JR, McGowan KL, Bell LM. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:469-72.
17. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004;89:751-6.
18. Anonymus. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996;97:769-75.
19. Dunlop S, Taitz J. Retrospective review of the management of simple febrile convulsions at a tertiary paediatric institution. *J Paediatr Child Health* 2005;41:647-51.
20. Joffe A, McCormick M, DeAngelis C. Which children with febrile seizures need lumbar puncture? A decision analysis approach. *Am J Dis Child* 1983;137:1153-6.
21. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. American Academy of Pediatrics. *Pediatr Neurol* 2000;23:11-7.
22. Newton RW. Randomised controlled trials of phenobarbitone and valproate in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1988;63:1189-91.
23. Anonymus. Febrile seizures: Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 2008;121:1281-6.
24. <http://familydoctor.org>
25. Grunewald R. Childhood seizures and their consequences for the hippocampus. *Brain* 2002;125:1935-6.
26. Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:161-4.
27. Tarka R, Paakko E, Pyhtinen J, Uhari M. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. No association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003;60:215-8.
28. Kužnik K. Stav i ponašanje roditelja u trenutku nastanka febrilnih konvulzija u djece. Viša škola za medicinske sestre, Zagreb. Diplomski rad; Zagreb, 2000.
29. Arzimanoglu A, Aicardi J. Febrile convulsions, U: Aicardi J. Diseases of the Nervous system in childhood. 3rd Ed. Mac Keith Press, London 2009; 603-6.
30. Verity CM, Butler NR, 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* 1985;290:1311-5.
31. Harker P. Primary immunisation and febrile convulsions in Oxford 1972-5. *Br Med J* 1977;2:490-3.
32. Ross EM, West PB, Butler NR. Epilepsy in childhood: Findings from the national child development study. *Br Med J* 1980;1:207-10.
33. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126-33.
34. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia* 1997;36:334-41.
35. Barišić N. Febrilne konvulzije. U: Barišić N. i sur, ur. *Pedijatrijska neurologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009:205-9.
36. Rosman NP, Peterson DB, Kaye EM, Colton T. Seizures in bacterial meningitis: prevalence, patterns, pathogenesis, and prognosis. *Pediatr Neurol* 1985;1:278-85.
37. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991;303:1373-6.
38. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol* 2007;165:911-8.
39. Camfield PB, Camfield C, Gordon K, Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population based study of children. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:887-92.
40. Berg AT, Shinnar S. Do seizures beget seizures? An assessment of the clinical evidence in humans. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:102-10.
41. Verity CM, Ross EM, Golding J. Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study. *BMJ* 1993;307:225-8.
42. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizure. *Neurology* 1999;53:1742-8.
43. Knudsen FU, Paerregaard A, Andersentem R, Andresen J. Long outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1996;74:13-8.
44. Baumann RJ. Technical Report: Treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999;103:e86.
45. O'Dell C, Shinnar S, Ballaban-Gill KR, Hornick M, Sigalova M, Kang H, Moshe SL. Rectal diazepam gel in home management of seizures in children. *Pediatric Neurology* 2005;33:166-72.

## Summary

### LONG-TERM FOLLOW-UP AND OUTCOME OF CHILDREN WITH FEBRILE SEIZURES

Lj. Cvitanović Šojat, M. Malenica, R. Gjergja Juraški, Z. Sabol, K. Kužnik, T. Šojat

*Febrile seizures (FS) precede the onset of various forms of epilepsy in 10%-15% of children. The risk of epilepsy in children with FS is 3% by the age of 7 years. Complex FS are associated with younger age at onset of epilepsy. One-third of patients with temporal lobe epilepsy have a previous history of prolonged febrile seizures. Retrospective data analysis of patients with FS treated at our Neuropediatric Unit and Outpatient Clinic in the last 20 years revealed 880 patients with FS: simple 81.1% and recurrent /complex 18.9%. Thirty-three children had subsequent non-febrile seizures. In 23 children, epilepsy occurred 1-5 years following FS: idiopathic generalized in five, partial idiopathic or cryptogenic extratemporal in seven, temporal in two, and symptomatic partial in three children. After FS, two children had epileptic encephalopathy, two had syndromes with molecular abnormalities, and one child had Fahr disease. One girl who presented for the first time with febrile status epilepticus had Sturge-Weber syndrome. Out of 23 children with epilepsy, 13 had previously had one FS episode and ten recurrent FS. Seven children had good control of epilepsy, while six children had normal intellectual development. Reviewing our 880 patients with FS revealed that 2.6% of them developed epilepsy and two of them had refractory idiopathic temporal lobe epilepsy. There was no case of hippocampal sclerosis in our children with FS and subsequent epilepsy.*

Descriptors: CHILD; SEIZURES, FEBRILE; EPILEPSY – abnormalities, classification, drug therapy

*Primljeno/Received: 3. 11. 2010.*

*Prihvaćeno/Accepted: 4. 2. 2011.*