

UČESTALOST RIZIKO-FAKTORA U DJECE SA FEBRILNIM KONVULZIJAMA

Nevezeta MUSTAFIĆ, Jasmina TRNOVČEVIĆ

Klinika za dječije bolesti
Univerzitetsko-kliničkog
centra Tuzla, Tuzla, Bosna i
Hercegovina

Adresa za dopisivanje:
Dr. Nevezeta Mustafić,
Klinika za dječije bolesti
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina
e-mail: nevezeta_mustafic@yahoo.com

Primljeno: 13. 9. 2007.
Prihvaćeno: 10. 10. 2007.

Cilj Istraživanje je obavljeno s ciljem da se ispita učestalost pozitivne porodične anamneze u smislu postojanja epilepsije ili konvulzija, prematuriteta i razvojnih poremećaja u djece sa prvim napadom febrilnih konvulzija (FK).

Materijal i metode Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 716 djece uzrasta od 1. mjeseca do 7. godine života koja su živjela na području Tuzlanskog kantona i koja su zbog prvih FK hospitalizirana na Klinici za dječije bolesti u Tuzli u periodu od 1.1.1999. do 31.12.2004. godine. Primarni izvor podataka o broju djece sa FK bile su istorije bolesti Klinike za dječije bolesti, a sekundarni, nezavisni izvor, bili su podaci iz 13 domova zdravlja TK. Cjelokupna populacija ispitanika na osnovu uzrasta podijeljena je u četiri grupe, označene kao dojenačka, mlađa, srednja i starija. Analizirani su podaci o postojanju epilepsije ili konvulzija u prvom stepenu krvnog srodstva, prematuritet i prisustvu razvojnih poremećaja.

Rezultati Navedeni riziko faktori bili su prisutni u 58 (8,1%) ispitivane djece. Epilepsija je bila prisutna u 13 (22,4%), febrilnih konvulzija u 19 (32,8%), prematuritet u 24 (41,4%) i neurorazvojni poremećaji u 2 (3,4%) djece. Ukupno gledano, razlika između pojedinih riziko faktora u nastajanju FK je statistički značajna (χ^2 test = 23,71639; $p = 0,0001$).

Zaključak Rezultati istraživanja ukazuju da je postojanje ispitivanih riziko faktora bilo prisutno u 8,1% djece. S obzirom na to da njihovo prisustvo povećava rizik pojave recidiva FK i epilepsije u kasnijoj dobi, neophodno je takvoj djeci omogućiti nadzor i praćenje u neurološkoj ambulanti u dužem vremenskom periodu.

Ključne riječi: Riziko faktori ▪ Febrilne konvulzije

Uvod

Internacionalna liga protiv epilepsije (ILAE) definiše febrilne konvulzije (FK) kao napade koji se javljaju u djece nakon prvog mjeseca života u febrilnim bolestima, koji nisu uzrokovani infekcijom centralnog nervnog sistema, a kod kojih ranije nije bilo neonatalnih ili afebrilnih napada (1). Američka pedijatrijska akademija ograničava dob javljanja FK od 6. mjeseca do 5. godine (2).

Genetska predispozicija je značajan faktor u nastanku FK. Postojanja FK u prvom stepenu krvnog srodstva (roditelji, braća i sestre) povećava rizik za pojavu FK 4-5 puta u odnosu na opštu populaciju (3). Postoje barem dva načina sklonosti nasljeđivanja za razvoj FK: autosomno dominantno i multifaktorsko (4). Genetskom analizom u zahvaćenim porodicama identificirano je nekoliko genskih lokusa koji sadrže gene za koje se misli da imaju značajnu ulogu u razvoju FK. Na poligeniski način nasljeđivanja ukazuju otkriveni genski lokusi na hromosomu 6q22-q24, koji se smatra odgovornim za familijarnu pojavu jednostavnih FK, genski lokusi FEB1:8q13-q21, FEB2:19p13,1, FEB3:2q23-q24 i FEB4:5q14-15 povezani sa pojavom FK i drugih konvulzivnih sindroma i/ili vrsta epilepsija u istim porodicama. (5, 6). Nedavno identificirana mutacija receptora gama-amino-maslačne kiseline A (GABAA), te gena natrijum kanala je povezana sa pojavom FK i generalizovane epilepsije febrilne konvulzije plus (GEFK+) (7). Pored genetske predispozicije, pojedini autori navode da bi razvojni poremećaji i prematuritet također, mogli biti riziko faktori u nastanku prvih FK (8). Prema istraživanjima (9) djeca rođena prije 32. nedjelje gestacije imala su češće FK u odnosu na djecu koja su na vrijeme rođena.

Cilj rada je bio da se ispita učestalost pozitivne porodične anamneze u smislu postojanja epilepsije ili konvulzija u prvom stepenu krvnog srodstva, prematuriteta i razvojnih poremećaja u djece sa prvim napadom FK na području Tuzlanskog kantona.

Materijal i metode

Izvor podataka u ovoj studiji bile su istorije bolesti hospitalizirane djece u Klinici za dječije bolesti Univerzitetsko-kliničkog centra Tuzla, kod kojih je potvrđena dijagnoza FK u periodu od 1.1.1999. do 31.12.2004. godine. Studijom je obuhvaćeno ukupno 716 djece dobi od 1 mjesec do 7 godina sa područja Tuzlanskog kantona. U studiju nisu uključena djeca koja su imala FK, a kojima je potvrđen meningitis nakon lumbalne punkcije.

Metoda rada je bila retrospektivna analiza istorija bolesti Klinike za dječije bolesti u Tuzli. Iz navedene dokumentacije analizirani su podaci djece uzrasta od 1. do 12. mjeseca (dojenačka grupa), od 13. mjeseca do 2,9 godina (mlađa grupa) od 3. do 4,9. godine (srednja grupa) i od 5. do 7. godine (starija grupa). Analizirani su podaci o postojanju epilepsije ili konvulzija u prvom stepenu krvnog srodstva, prematuritetu i prisustvu razvojnih poremećaja.

Etički komitet Univerzitetskog kliničkog centra u Tuzli dao je saglasnost za ovo istraživanje. Za testiranje statističke značajnosti razlika među uzorcima korišten je χ^2 test. Statističke hipoteze testirane su na nivou signifikantnosti od $\alpha=0,05$, tj. razlika među uzorcima smatrana je značajnom ako je $P < 0,05$. Podaci su analizirani pomoću statističkog programa Arcus QuickStat (10).

Rezultati

Riziko faktori, u smislu pozitivne porodične anamneze o prisustvu epilepsije i FK u prvom stepenu krvnog srodstva, prematuritet i razvojni poremećaji, bili su prisutni u 58 (8,1%) ispitivane djece u dobi od 1. mjeseca do 7. godine. Učestalost pojedinih riziko faktora prema dobnim skupinama u vrijeme pojave prvog napada, prikazana je u Tabeli 1.

Tabela 1 Učestalost riziko-faktora u djece sa febrilnim konvulzijama**Table 1** Frequency of risk factors in children with febrile convulsions

Dobne grupe/ Age groups	Riziko faktori/Risk factors				Ukupno/ Total
	PPA/FHP* Epilepsija/ Epilepsy	PPA/ FHP FK/FC**	Prematuritet/ Praematurity	Razvojni poremećaji/ Developmental abnormalities	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Dojenačka/Infant (n=195)	8 (36,4)	7 (31,8)	6 (27,3)	1 (4,5)	22 (100,0)
Mlada/Young (n=417)	4 (13,3)	12 (40,0)	13 (43,4)	1 (3,3)	30 (100,0)
Srednja/Middle (n=86)	-	-	5 (100,0)	-	5 (100,0)
Starija/Older (n=18)	1 (100,0)	-	-	-	1 (100,0)
Ukupno/Total (n=716)	13 (22,4)	19 (32,8)	24 (41,4)	2 (3,4)	58 (100,0)

* Pozitivna porodična anamneza/Family history positive

**Febrilne konvulzije/Febrile convulsions

Kao riziko faktor, prisustvo epilepsije u prvom stepenu krvnog srodstva bilo je u 13 (22,4%), febrilnih konvulzija u 19 (32,8%), a prematuriteta u 24 (41,4%) ispitivane djece. Svega 2 (3,4%) djece je bilo sa neurorazvojnim poremećajem. Ukupno gledano razlika između pojedinih riziko faktora u nastajanju febrilnih konvulzija je statistički značajna (χ^2 test = 23,71639; $p = 0,0001$).

Diskusija

Postojanje epilepsije i febrilnih konvulzija u prvom stepenu krvnog srodstva, prijevremeno rođenje djeteta i postojanje razvojnih poremećaja u našem istraživanju su bili prisutni u 8,1% djece u dobi od 1. mjeseca do 7. godine života. Gledano pojedinačno u njih 58-ero, epilepsija je bila prisutna u 22,4%, a FK u 32,8% djece, ali je u odnosu na ukupnu ispitivanu populaciju epilepsija bila prisutna u 1,8%, a FK u 2,6% djece.

U prospektivnoj studiji Bessissa i sar., (11) u djece sa prvim FK pozitivna porodična anamneza za epilepsije je iznosila 6,6%, a za febrilne konvulzije 22%. Piperidou i sar., (12) nalaze učestalost navedenih poremećaja u prvom stepenu krvnog srodstva u 14,3% djece, a navodi se i učestalost febrilnih konvulzija u porodici

između 7,3% i 22% (citirano u referenci 13). Poredeći naše rezultate sa rezultatima navedenih studija učestalost epilepsije i FK u porodičnoj anamnezi kao faktora rizika za pojavu FK bila je znatno manja. Jedan od mogućih razloga je to što se naši rezultati odnose samo na prvi stepen krvnog srodstva (roditelji, braća i sestre), a drugi mogući razlog je i to što se u našoj sredini epilepsija i konvulzivni sindromi smatraju bolestima za koje okolina ne smije da zna, što navodi na zaključak, da je relevantnost dobijenih rezultata upitna. Zato pri uzimanju anamnestičkih podataka od roditelja treba imati na umu mogućnosti skrivanja postojanja epilepsije i FK u porodici, pa anamnezu uzimati pažljivo i nastojati otvorenim razgovorom s roditeljima pridobiti njihovo povjerenje kako bi dobili što egzaktnije podatke.

Prematuritet (djeca rođena u 35. i 36. nedjelji gestacije) kao riziko-faktor u našem istraživanju bio je prisutan u 3,3% djece. U studiji Herrgård i sar. (9), 17% djece rođene prije 32. gestacijske nedjelje, imalo je FK. Očividno je da se sa pomjeranjem granice prematuriteta prema manjem broju gestacijskih nedjelja i smanjenja smrtnosti premturane djece, povećava rizik za pojavu FK.

Razvojni poremećaji (cerebralna paraliza) bili su prisutni u odnosu na ukupnu is-

pitivanu populaciji u 0,3% slučajeva. Mada djeca sa cerebralnom paralizom uglavnom imaju različite oblike epileptičkih sindroma, po definiciji ILAE (1), djeca sa razvojnim poremećajem mogu imati i FK, pa ih pojedini autori izdvajaju i nazivaju »simp-tomatski febrilni napadi« (15).

Trinka i sar., (16) navode da je 28% djece imalo FK ako su imali dva ili više navedena riziko faktora. Iako postojanje riziko faktora ne predstavlja apsolutni prediktor za razvoj epilepsije, ipak 2% sa jednim i 10% djece sa dva ili više riziko faktora će razviti epilepsiju (17). Neurorazvojne abnormalnosti, prematuritet, postojanje epilepsija i FK u krvnom srodstvu, udruženi

su sa povećanjem, kako rizika za pojavu FK, tako i recidiva FK, ali i neprovociranih napada.

Zaključak

Rezultati istraživanja ukazuju da je postojanje epilepsije i FK u prvom stepenu krvnog srodstva, prematuriteta i neurorazvojnih abnormalnosti bilo prisutno u 8,1% djece koja su imala FK. S obzirom na to da njihovo prisustvo povećava rizik pojave recidiva FK i epilepsije u kasnijoj dobi, neophodno je takvoj djeci omogućiti kontinuiran nadzor i praćenje u neurološkoj ambulanti u dužem vremenskom periodu.

Literatura

1. Commission on epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34: 592.
2. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics*. 1996;97:769-72.
3. Camfield PR, Camfield CS. Febrile seizures. [update 2002 1, december] Available from: http://www.ilae-epilepsy.org/visitors/centre/ctf/febrile_convulsions.html
4. Rimac M, Marušić B, Marina D. Febrilne konvulzije. *Paediatr Croat*. 2004;48:85-8.
5. Nabbout R, Prud'homme JF, Herman A, Feingold J, Brice A, Dulac O, et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain*. 2002;125(Pt 12):2668-80.
6. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Baulac M. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004;3(7):421-30.
7. Kang JO, Shen W, Macdonald RL. Why does fever trigger febrile seizures? GABA_A receptor gamma2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature-dependent trafficking deficiencies. *J Neurosci*. 2006; 26(9):2590-7.
8. Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, Scher NJ, Ostergaard JR, Olsen J. Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics*. 2005;116(5):1089-94.
9. Herrgård EA, Karvonen M, Luoma L, Saavalainen P, Määttä S, Laukkanen E, Partanen J. Increased number of febrile seizures in children born very preterm: relation of neonatal, febrile and epileptic seizures and neurological dysfunction to seizure outcome at 16 years of age. *Seizure*. 2006;15(8):590-7.
10. Buchan IE. Arcus QuickStat Biomedical version. 1st ed. Cambridge; Addison Wesley Longman Ltd; 1997.
11. Bessiso MS, Elsaid MF, Almula NA, Kadomi NK, Zeidan SH, Azzam SB, et al. Recurrence risk after a first febrile convulsion. *Saudi Med J*. 2001;22(3):254-8.
12. Piperidou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES, Stathopoulos GA, Milonas I. Retrospective study of febrile seizures: subsequent electroencephalogram findings, unprovoked seizures and epilepsy in adolescents. *J Int Med Res*. 2002;30(6):560-5.
13. Aicardi J. Febrile convulsions. In: Aicardi J. editor. *Epilepsy in Children*. New York: Raven Press; 1986.p.212-32.

14. Bauman R. Febrile seizures. Medicine from WebMD. 2007 Januar [cited 2007 January] Available from: <http://www.emedicine.com/neuro/topic134.htm>
15. Trinko E, Unterrainer J, Haberlandt E, Luef G, Unterberger I, Niedermüller U, et al. Childhood febrile convulsions-which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res.* 2002;50(3):283-92.
16. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology.* 1979;29(3):297-303.

Summary

FREQUENCY OF RISK FACTORS IN CHILDREN WITH FEBRILE CONVULSIONS

Nevezeta MUSTAFIĆ, Jasmina TRNOVČEVIĆ,

Department of Paediatrics,
University Clinical Centre Tuzla, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Objective The research was performed with the aim of investigating the frequency of positive family history for epilepsy, convulsions, prematurity and developmental abnormalities in children with the first febrile convulsions (FC) attack.

Material and methods Using a retrospective cohort study 716 children were included from the age of one month to 7 years of life, who lived in the Tuzla Canton, and who were hospitalized for their first FC at the Children's Hospital in Tuzla in the period from 1. January 1999 to 31 December 2004. The primary source of data regarding the number of children with FC were medical records from the Children's Hospital, and the secondary independent source were data from 13 health centres in TC. The entire population of subjects was divided into four groups based on age, which were characterized as infant, young, middle and older groups. Data were analyzed on the existence of epilepsy or convulsions in the first level of kinship as well as prematurity and the existence of developmental abnormalities.

Results Specified risk factors were present in 58 (8.1%) of the children examined. Epilepsy was present in 13 (22.4%), febrile convulsions in 19 (32.8) prematurity in 24 (41.4) and neurodevelopmental abnormalities in 2 (3.4%) of the children. In total the difference between the individual risk factors in the occurrence of FC is statistically significant (χ^2 test =23.71639; $p = 0.0001$).

Conclusion Research results indicate that a risk factor was present in 8.1% of the children. Considering the fact its presence increases the risk of FC and epilepsy recidive occurrence at a later age, it is necessary to provide such children with supervision in the neurological outpatients clinic in the long-term.

Key words: Risk factors ■ Febrile convulsions

Received: 13 September 2007

Accepted: 10 October 2007