

## EPILEPSIJE U DJECE S CEREBRALNOM PARALIZOM

SMAIL ZUBČEVIĆ\*

*Djeca sa cerebralnom paralizom često imaju epilepsiju. Vezu ova dva stanja obično predstavlja lezija mozga nastala u razvojnog periodu. Cilj preglednog članka je da pedijatrima osvijetli specifičnosti koegzistiranja ovih stanja kod pacijenata u dječjoj dobi. Učestalost epilepsija kod djece s cerebralnom paralizom je 20-90%. Vjerojatno je najčešća kod bilateralno spastične i diskiničke forme. Počinje rano, u preko 50% slučajeva do prve godine života. Neonatalne konvulzije su najkonzistentniji prediktor razvoja epilepsije. Težina lezije mozga je vezana za ozbiljnost kliničke slike epilepsije. Veliki postotak djece ima multiple tipove napada, uz čestu pojavu epileptičnog statusa. Odluku o otpočinjanju antiepileptične terapije treba donijeti individualno, cijeneći da ovi pacijenti rjeđe imaju pojedinačne epileptične napade koji se kasnije neće ponavljati. Febrilne konvulzije treba promatrati kao kompleksne i time se ravnati u dijagnostici i profilaksi. Tijek epilepsija kod djece s cerebralnom paralizom je nepredvidiv, ali medikamentozno rezistentne epilepsije su česte. Politerapija je neminovnost u većem broju slučajeva i treba je provoditi s velikom pažnjom. Pozitivni prognostički znaci su odsustvo neonatalnih konvulzija, kasniji početak epilepsije, te slabije izražene lezije mozga. Neželjeni efekti terapije su zbog brojnosti komorbiditeta češći nego kod druge djece. Potrebno je obratiti posebnu pažnju na pacijente s intelektualnom onesposobljenošću. Problem smanjenja denziteta kostiju je jako naglašen. U odluci o isključivanju terapije treba imati na umu veći stupanj relapsa, ali i da se ponovna kontrola napada nakon uvođenja terapije postiže u visokom postotku. Pojava epilepsije utječe i na druge komorbiditete cerebralne paralize te je u vođenju ovih pacijenata uvijek potreban multidisciplinarni tim, te organizirana pomoć obitelji.*

Deskriptori: CEREBRALNA PARALIZA, EPILEPSIJA, EPIDEMIOLOGIJA, ANTIEPILEPTIČNA TERAPIJA

Cerebralna paraliza (CP) predstavlja šarolik skupinu poremećaja, te se često uspoređuje s kišobranom pod koji staju različite vrste neuroloških entiteta djece. Epilepsije su jedno od najčešćih neuroloških patoloških stanja kod djece. Vezu između ova dva stanja predstavlja lezija mozga koja je u njihovoj etiološkoj osnovi, te se u nekim slučajevima teško odlučiti da li govoriti o djeci s cerebralnom paralizom i epilepsijom ili obrnuto. Epilepsije kod pacijenata s CP se općenito povezuju s ranim početkom epileptičnih napada, visokom početnom frekvencijom napada, različitim tipovima napada

i multiplim tipovima napada, češćom pojavom medikamentozno rezistentnih epilepsija i potrebe za politerapijom, manjim stupnjem remisije, većim stupnjem relapsa i povećanim mortalitetom.

Cilj ovog preglednog članka je da pedijatrima osvijetli specifičnosti koegzistiranja ovih stanja kod pacijenata u dječjoj dobi. Posebnosti ovih pacijenata se najčešće odnose na dijagnosticiranje i tretman, kao i na pridružena stanja. Mnoge od ovih značajki pedijatri nedovoljno prepoznaju u svakodnevnoj praksi, te smatramo da ih je potrebno dopunjavati novim saznanjima i povremeno prezentirati. Teško je precizno definirati cerebralnu paralizu. U ovom tekstu ćemo koristiti definiciju kojom se koristi Surveillance of Cerebral Palsy in Europe, a koja kaže: "cerebralna paraliza je grupa permanentnih, ali ne nepromjenljivih, poremećaja pokreta i/ili posturalne i motorne funkcije, koja je posljedica neprogresivnog poremećaja i abnormal-

nosti nezrelog/mozga u razvoju" (1). Ova definicija specifično isključuje progresivne poremećaje motorne funkcije, definirane kao gubitak prethodno stečenih vještina u prvih 5 godina života. Učestalost u razvijenom svijetu je oko 2-3 na 1000 živorođene djece, ali kod prijevremeno rođene, pogotovo prije 28 tjedana gestacije, učestalost može biti i do 100 na 1000 živorođene djece (2).

Epilepsije se definiraju na različite načine, definicija koju daje International League Against Epilepsy (ILAE) u svom rječniku je da su epilepsije stanja koja uključuju kronične, ponavljane epileptične napade (3). Pojava epilepsija na izvjestan način predstavlja indeks težine izraženosti cerebralne paralize i oštećenje mozga je obično veće kod djece sa cerebralnom paralizom i epilepsijom (4). Kada je u pacijenta prisutna cerebralna paraliza i epilepsija više ništa ne možemo učiniti po pitanju poremećaja razvoja nezrelog mozga, te se pretežno fokusira-

mo na kliničke komorbiditete i specifičnosti mišićnog tonusa, kontrole motorike, te posture djeteta. Komorbiditeti kod cerebralne paralize su raznoliki, od gastroenteroloških poremećaja, infekcija, poremećaja u komunikaciji, ponašanju, intelektualne onesposobljenosti, poremećaja osjetila, percepcije, do epilepsija. U ovom članku ćemo pokušati odgovoriti na neka pitanja vezana za specifičnosti epilepsija kod djece s cerebralnom paralizom.

EPIDEMIOLOŠKI I ETIOLOŠKI ASPEKTI  
EPILEPSIJA I CEREBRALNE PARALIZE  
DJECE

Ne postoje pouzdani pokazatelji incidencije epilepsija u djece s cerebralnom paralizom. Studije koje navode podatke o incidenciji epilepsija djece s cerebralnom paralizom obično navode brojke u širokom rasponu od 20-90% (5-8). Najnovije ispitivanje na ovom planu iz 2012. na uzorku od 9654 djece sa CP rođene između 1976. i 1998. godine u registrima 17 Europskih država nalazi cerebralnu paralizu kod 3424 djece (35%), među njima 72% je u momentu unošenja u registar bilo na terapiji (9). Prevalencija cerebralne paralize s epilepsijom je bila 0,69 (99% CI, 0,66-0,72) na 1000 živorođene djece i imala trend porasta u razdoblju od 1976. do 1983., a smanjenja nakon toga.

Novak i sur. su u nedavnom sustavnom pregledu cerebralne paralize na 12140 analiziranih slučajeva našli epilepsiju u nekom razdoblju života kod 35% (95% CI: 26-42), te 24% (95% CI: 17-29) slučajeva s aktivnom epilepsijom, što znači da jedno od 4 djece sa CP ima epilepsiju (10). Učestalost je različita kod raznih tipova cerebralne paralize. Vjerojatno je najveća kod pacijenata s kvadriparezom 50-100%, a zatim spastičnom hemiparezom, 30-60% (11, 12). Neki istraživači nalaze da je učestalost veća kod djece s hemiparezom (13). Ipak, većina se slaže da je najrjeđa kod pacijenata s diparezom, izuzev Zafeiriou et al. koji nalaze da je najčešća kod pacijenata s "atoničnom diplegijom" (14). Istraživanje Sellier et al. nalazi da je epilepsija češća kod djece s diskiničnom i bilateralno spastičnom formom, te kod one djece koja imaju druge udružene poremećaje (9).

Dob javljanja epilepsije kod djece s cerebralnom paralizom varira u skladu sa različitim faktorima. Skoro 50% djece s cerebralnom paralizom i epilepsijom svoj prvi napad ima unutar prvih 12 mjeseci života (15). Moguće je da ženska djece imaju raniji početak epilepsije u odnosu na mušku (16). Napadi naročito rano počinju ako se radi o infantilnim spazmima ili mioklonim napadima (13). Najčešće ispitivani faktor je dob pojave epilepsije u odnosu na tipove cerebralne paralize. Najranije se javlja kod tetrapareze, oko 6. mjeseca života, zatim dipareze, oko 1. godine života, a najkasnije kod hemipareze, nakon 2. godine života (17). Ista studija navodi da su djece s cerebralnom paralizom zbog malformacija centralnog nervnog sistema (CNS), infekcija CNS, te oštećenja sive supstance imala češće epilepsiju nego djece s cerebralnom paralizom kao posljedicom oštećenja bijele mase ili ona s nepoznatom etiologijom.

Zelnik i sur. su detaljno ispitivali čimbenike rizika za razvoj epilepsije u djece s cerebralnom paralizom (15). Neonatalne konvulzije su bile najsnažniji prediktor razvoja epilepsije (p <0,001). Prisustvo makar jedne strukturalne abnormalnosti mozga (naročito atrofije) je također bilo signifikantan čimbenik (p <0,003). Nizak Apgar skor 5 minuta nakon poroda i terminski porod su bili češći među pacijentima s epilepsijom, iako nakon podešavanja sa drugim čimbenicima Apgar scor nije dosegao statističku signifikantnost. Način poroda, opseg glave, prilagođena porođajna masa, spol i etnička grupa, konsagvinitet i prematuritet nisu bili faktori rizika za pojavu epilepsije kod djece s cerebralnom paralizom.

Neonatalne konvulzije su i u drugim studijama u visokom postotku vezane za kasniju pojavu epilepsije (18). Garfinkle i Shevell u studiji 120 djece s neonatalnim konvulzijama nalaze da je 31% imalo cerebralnu paralizu, a 32% bilo dijagnosticirano kao epilepsija tokom praćenja (19). Carlsson i sur. nalaze da je najčešće etiologija neonatalnih konvulzija kod pacijenata kod kojih se razvila cerebralna paraliza bila vezana za perinatalna dešavanja, intrakranijalne hemoragije, peri i postnatalne infekcije CNS, dok ni jedno

dijete sa malformacijama CNS nije imalo neonatalne konvulzije (17). Također, nalaze da su skoro sva djeca s diskiničnom formom cerebralne paralize imala neonatalne konvulzije, oko pola djece s tetraparezom i nešto manje od trećine djece s diparezom, te samo 16% djece s hemiparezom. Neonatalne konvulzije, obiteljska povijest epilepsije i intelektualna onesposobljenost su, izgleda, neovisni prediktori razvoja epilepsije kod pacijenata s CP<sup>20</sup>. Jasna je povezanost težine lezije mozga prikazane radiološkim metodama i pojave i težine kliničke slike epilepsije kod djece s cerebralnom paralizom (11, 17, 21).

Djeca s cerebralnom paralizom i epilepsijom imaju različite tipove epileptičnih napada. Ne postoji jasna suglasnost među autorima o prevladavajućem tipu napada, neki navode da su najčešći generalizirani napadi dok drugi navode fokalne sa sekundarnom generalizacijom (13, 22, 23). Sigurno je da je presudan faktor etiologija cerebralnog oštećenja, visoke postotke fokalnih napada navode studije koje su imale veće postotke djece s hemiparetičnim formama cerebralne paralize (24). Ipak, ono što je evidentno je da značajan postotak ima multiple tipove napada, u studiji Humphreys i sur. 37,5% djece je imalo samo jedan tip napada, a 62,5% je imalo multiple tipove napada (21). Učestalost epileptičnog statusa je veća kod djece s cerebralnom paralizom, Gururaj i sur. nalaze u jednoj grupi svojih pacijenata čak 33,9% slučajeva (25).

POČETAK ANTIEPILEPTIČNOG LIJEČENJA  
DJECE S CEREBRALNOM PARALIZOM I  
EPILEPSIJOM

Početak antiepileptičnog liječenja pacijenata s epileptičnim napadima je odluka koju trebaju napraviti liječnici u suradnji s roditeljima/starateljima pacijenta, a u skladu sa što pouzdanijim informacijama o prirodnom toku epilepsija, efektima liječenja i socijalnom kontekstu pacijenta (26). To često nije laka odluka, zahtijeva procjenu različitih kompleksnih faktora, te je treba donijeti individualno za svakog pacijenta. Kao što smo vidjeli iz definicije epilepsije, da bi se postavila dijagnoza potrebno je da se epileptični napadi ponavljaju. Stoga

\*Pedijatrijska klinika, Odjel za dječiju neurologiju  
Klinički centar Univerziteta u SarajevuAdresa za dopisivanje:  
Doc. dr. sc. Smail Zubčević  
Pedijatrijska klinika  
Klinički centar Univerziteta u Sarajevu  
71000 Sarajevo, Patriotske lige 81  
Bosna i Hercegovina  
E-mail: smail.zubcevic@gmail.com

postoji ustaljena praksa da se kod većeg broja djece nakon prvog epileptičnog napada ne uključuje antiepileptična terapija, pogotovo ako ne postoje strukturalne promjene na mozgu koje se mogu prikazati neuroslikovnim pretragama, ili upečatljiv, specifično epileptično promijenjen nalaz elektroencefalografske registracije (EEG).

Da li treba postupiti na sličan način i kod djece sa cerebralnom paralizom, gdje u dijagnozi već imamo pretpostavku lezije ili abnormalnosti mozga? Da li treba kod svih pacijenata s cerebralnom paralizom i poslije prvog epileptičnog napada uključiti antiepileptičnu terapiju? Kako se postaviti kod djece sa febrilnim konvulzijama i cerebralnom paralizom, da li za svu ovu djecu treba uključiti terapiju? Koji je najadekvatniji izbor tretmana, da li s pokušajem kirurgije epilepsija kod ovih pacijenata treba ići ranije nego kod druge djece sa epilepsijama? Sve ovo su pitanja na koja liječnici pokušavaju dati što adekvatniji odgovor, ali u tome često nemaju jasnog oslonca u onome što nazivamo "evidence based medicine".

S druge strane, svjedoci smo da se EEG snimanja rade rutinski kod djece s cerebralnom paralizom i onda kada nema zabilježene povijesti epileptičkih napada. Interiktalna epileptiformna pražnjenja zdrave djece su rijetka, ali znatno češće prisutna nego kod odraslih, s izuzetno niskim rizikom za kasniji razvoj epilepsije. Ipak, ovo se ne odnosi na djecu s cerebralnom paralizom, gdje pojava interiktalnih epileptičkih pražnjenja i prije pojave napada može biti znak predispozicije za razvoj epilepsije (27). Postoje zagovornici uvođenja antiepileptičke terapije kod djece s cerebralnom paralizom i interiktalnim epileptiformnim pražnjenjima, a bez kliničke dijagnoze epilepsije. Navodi se da bi se time spriječilo daljnje oštećenje mozga koje bi bilo posljedica povišenih intracelularnih vrijednosti Ca (2+) i abnormalnog odgovora na ekscitatorni glutamat, te dovelo do poboljšanja kvalitete života pacijentata (28, 29). Drugi autori se ne slažu s ovim jer se smatraju da antiepileptička terapija u standardnim koncentracijama u serumu ne utječe na pojavu epileptiformnih pražnjenja na EEG, ali dozvoljavaju da se ista pokuša kod pacijenata gdje se

pražnjenja vežu za ispade kognitivnih funkcija (30).

Djeca s cerebralnom paralizom nekada imaju i febrilne konvulzije. Vestergaard i sur. nalaze da je rizik kasnijeg nastanka epilepsije kod djece sa cerebralnom paralizom veći, 49,24 (95% CI 40,60-59,70), u odnosu na drugu djecu, 5,43 (95% CI 5,19-5,69) (31). Međutim, po pitanju dijagnostike i terapije ove djece nema jasnog konsenzusa. American Academy of Pediatrics u svom vodiču se jasno ograđuje od pacijenata s kompleksnim febrilnim konvulzijama i prethodnim neurološkim oboljenjima i stanjima (32). U nedostatku studija koje bi dale jasne smjernice po ovom pitanju, a kako je razvrstavanje febrilnih konvulzija na jednostavne i kompleksne od ograničene koristi u predikciji razvoja epilepsije, smatramo da glede profilakse istih treba postupiti kao i kod ostale djece s kompleksnim febrilnim konvulzijama (33, 34).

Odluka o uvođenju terapije treba biti individualna za svakog pacijenta, te u slučajevima djece sa cerebralnom paralizom i prvim neprovociranim epileptičnim napadom započinjanje liječenja treba snažno razmotriti. Jasno je da konačnu odluku treba donijeti roditelj/staratelj na osnovu relevantnih informacija koje mu trebamo pružiti.

#### TIJEK EPILEPSIJA I SPECIFIČNOSTI IZBORA LIJEČENJA KOD DJECE SA CEREBRALNOM PARALIZOM

Nakon postavljanja dijagnoze epilepsije potrebno je početi terapiju i redovno pratiti tijek epilepsije kod djece s cerebralnom paralizom. Izbor terapije će i kod ovih pacijenata prvenstveno ovisiti o tipu/tipovima epileptičnih napada. U današnje vrijeme, osnova je medikamentozna terapija, dok su druge vrste terapije, kao što je kirurška, često na ovim prostorima potisnute u drugi plan. Dobra kontrola epileptičkih napada se teže postiže kod djece sa CP i epilepsijom, nego kod djece samo s epilepsijom, što je naročito potencirano kod nekih epileptičnih sindroma kao što su infantilni spazmi ili Lennox-Gastaut sindrom.

Izbor lijeka je od najveće važnosti i treba mu posvetiti osobitu pažnju. Pored

osnovnih postulata u izboru lijeka, kao što je djelotvornost kod određenog tipa ili tipova epileptičnih napada, potrebno je jako voditi računa o neželjenim efektima koje lijek potencijalno nosi, te njihovom utjecaju na komorbiditete cerebralne paralize, a vezano za eventualno dugogodišnje trajanje terapije. Osnovni princip terapije je monoterapija i u idealnim prilikama dobra kontrola epilepsije se postiže samo jednim lijekom. Međutim, zbog češće pojave medikamentozno rezistentnih epilepsija, politerapija je potrebna u većeg broja djece s CP što predstavlja značajan problem. Kulak et al. nalaze da djeca s hemiplegijom i naročito diplegijom imaju u principu bolju kontrolu napada (11).

Praksa pokazuje da se kod terapije nekada lijekovi samo dodaju. Iz osobnog iskustva možemo navesti primjere djece koja primaju 3, 4 ili više lijekova za epilepsiju. Pretjerana medikacija je često rezultat slabe komunikacije s pacijentom, neprijavlivanja neželjenih efekata, te nije rijedak slučaj da se poboljšanje može dobiti smanjivanjem doze antiepileptika, bez značajnijeg pogoršanja kontrole napada djeteta (35).

Često se odmah na početku terapije srećemo sa pitanjem roditelja kakav tijek epilepsije predviđamo kod njihovog djeteta. Na ovo pitanje je, pogotovo u početku terapije, teško dati pouzdan odgovor i kod djece bez cerebralne paralize, a pogotovo s CP. Gururaj i sur. navode da su pozitivni prognostički znaci odsustvo neonatalnih konvulzija, početak epilepsije nakon prve godine života i odsustvo značajnih multicističnih oštećenja mozga ili malformacija na neuroslikovnim pretragama (25). Na slabiju prognozu upućuju hipoksično-ishemična encefalopatija, terminski porod, povijest neonatalnih konvulzija, spastična tetrapareza i prisustvo šizencefalije na slikovnim pretragama mozga. Mert i sur. nalaze da su neonatalni napadi, epileptična aktivnost na elektroencefalogramima i potreba za politerapijom, prediktori loše prognoze kao i potreba dugotrajnog davanja antiepileptika da bi se ostvarila kontrola napada (20).

Klasteri epileptičnih napada ili epileptični status su relativno česti kod

pacijenata s CP i epilepsijom, naročito kada je prisutna intelektualna onesposobljenost (25). Kao povod mogu se javiti trivijalni problemi, promjene u životnoj sredini ili režimu života, interkurentne infekcije, probavni problemi. U ovim slučajevima je potrebno promptno i agresivno pristupiti zaustavljanju epileptičnog napada, a terapiju prilagoditi individualno svakom pacijentu, uz cijjenje eventualnih ranijih iskustava u sličnim situacijama.

#### NEŽELJENI EFEKTI ANTIEPILEPTIČNE TERAPIJE DJECE S CEREBRALNOM PARALIZOM I EPILEPSIJOM

Neželjeni efekti antiepileptičnih lijekova su i dalje neizbježan dio tretmana djece sa epilepsijama. Kod nekih lijekova, pogotovo onih iz skupine "standardnih" antiepileptika ti efekti su dobro istraženi, dok se kod novijih antiepileptika iskustva i dalje stječu. Djeca sa cerebralnom paralizom, zbog čestih komorbiditeta kako od strane nervnog sistema tako i od drugih organskih sistema (gastroenterološki, muskuloskeletalni), zaslužuju i po ovom pitanju posebnu pažnju. Neželjeni efekti koje uzrokuju lijekovi za epilepsiju mogu imati značajniji efekt kod pacijenata s CP i epilepsijom u usporedbi sa pacijentima samo sa epilepsijom. Ovi pacijenti izražavaju profile neželjenih efekata koji se razlikuju od drugih pacijenata zbog koegzistirajućih abnormalnosti centralnog nervnog sistema i drugih organskih sistema (36). Neželjeni efekti kod ovih pacijenata mogu uključivati promjene ponašanja, konfuziju, mentalnu deterioraciju, encefalopatiju, distoniju ili ataksiju, a kod djece sa udruženom intelektualnom onesposobljenošću i znatno otežanju komunikaciju (35).

Značajan broj djece s cerebralnom paralizom spastičnog tipa prima baclofen, agonist gama-aminobutirične kiseline, u pokušaju smanjenja spasticiteta. U našim uvjetima većina ove djece prima baclofen peroralnim putem, a relativno mali broj pacijenata ima ugrađene baklofenske pumpe za intratekalnu primjenu. Opisano je prokonvulzivno djelovanje baclofena, te je potreban povećan oprez kod djece s cerebralnom paralizom i epilepsijom (37). Moguće je da je djelovanje

baclofena na pogoršanje epilepsije manje kod intratekalnog davanja (38). Ovo područe i dalje ostaje nedovoljno istraženo, te se savjetuje oprez.

U posljednje vrijeme se sve više naglašavaju problemi s denzitetom kostiju kod pacijenata s cerebralnom paralizom i antiepileptičnom terapijom. Rizik nastanka osteoporoze djece s CP treba ispitati i procijeniti na svakom kontrolnom pregledu, a multidisciplinarni tim treba procijeniti potrebe unosa D vitamina i kalcija (39). Coppola i sur. navode da je epileptički poremećaj i terapija istog otežavajući čimbenik po pitanju zdravlja kostiju djece s CP i intelektualnom onesposobljenošću, sa značajno nižim skorom mineralne gustoće kosti (BMDs) u odnosu na pacijente s CP bez epilepsije (40).

#### ISKLUČIVANJE ANTIEPILEPTIČNE TERAPIJE DJECE S CEREBRALNOM PARALIZOM I EPILEPSIJOM

Djeca s epilepsijama se medikamentozno liječe u razdoblju koji je rijetko kraći od 2 godine, a nekada ovi pacijenti na terapiji ostaju doživotno. Faktori koji utječu na odluku o isključivanju antiepileptične terapije obično obuhvaćaju dužinu i stupanj kontrole epileptičkih napada, nalaze EEG registracija, neželjene efekte terapije. Postoji određeni konsenzus da se antiepileptična terapija djece može početi isključivati nakon dvogodišnjeg razdoblja bez epileptičkih napada, a da pri tome postoji određena stabilnost elektroencefalograma. Moramo naglasiti da ovaj konsenzus nije "evidence based".

Da li se ista mjerila trebaju primijeniti i za djecu s cerebralnom paralizom predmet je rasprava. Osnovni faktor rizika je eventualna ponovna pojava epileptičkih napada, njene posljedice, te mogućnost ponovnog uspostavljanja dobre kontrole epilepsije. Berg i Shinnar su napravili jednu od ranih metaanaliza relapsa epilepsije nakon isključivanja terapije i našli da je relativni rizik relapsa u grupi djece s motornim deficitom 1,79 (95% CI, 1,13-2,83) (41). Bouma i sur. nalaze da isključivanje antiepileptičke terapije kod djece s konkomitantnim neurološkim poremećajima (ne precizirajući cerebralnu paralizu) daje značajno

lošiji ishod (42). Delgado i sur. prethodno nalaze nešto bolji rezultat, u skupini od 65 djece 41,5% je imalo relaps (43). Pacijenti sa spastičnom hemiparezom su imali najviši stupanj relapsa (61,5%), a oni sa spastičnom diplegijom najniži (14,3%). Wanigasinghe i sur. nalaze da mnoga djeca s hemiparetičnom formom CP imaju slične osobine epilepsije kao ona s idiopatskom parcijalnom epilepsijom (24). Najmanji rizik relapsa nalazi Zafeiriou i sur., 18 od 134 pacijenata je imalo relaps nakon trogodišnjeg razdoblja bez napada i sljedstvenog isključivanja terapije, (stupanj relapsa od 13,4%) (14). I u ovoj studiji najčešći relaps je bio kod djece s hemiplegijom, a najrjeđi kod diplegije. Postoji dobar odgovor na ponovno uvođenje antiepileptičke terapije u visokom stupnju.

Jasno je da s ovako različitim procjenama rizika relapsa teško dati preporuku o isključivanju antiepileptične terapije u djece s CP. Razumno je smatrati da je rizik relapsa kod ove djece vjerojatno oko 1,5 puta veći nego kod djece s epilepsijom bez CP, te da se može savjetovati duže razdoblje bez epileptičkih napada prije razmatranja isključivanja antiepileptičke terapije, vjerojatno u rasponu od 3-5 godina.

#### UTJECAJ POJAVE EPILEPSIJE DJECE S CEREBRALNOM PARALIZOM NA DRUGE KOMORBIDITE

Djeca s cerebralnom paralizom često imaju pridružena stanja koja utječu na kognitivno funkcioniranje, percepciju, komunikaciju, osjetila i sl. Intelektualna onesposobljenost je značajno prisutnija kod djece s cerebralnom paralizom i epilepsijom u odnosu na djecu samo s cerebralnom paralizom (14). Carlson i sur. nalaze da je učestalost epilepsije značajno povezana sa smanjenjem kognitivnog funkcioniranja (p < 0,001) (17). Problemi mentalnog zdravlja su prisutni kod 37% djece s epilepsijama, ali kod 56% djece ukoliko je epilepsija udružena sa stanjima kao što je cerebralna paraliza (44). Studija Carlsson i sur. iz 2008. nalazi da, pored toga što je niži kognitivni nivo bio udružen sa prisutnošću epilepsije kod djece sa cerebralnom paralizom, je i skor hiperaktivnosti/nepažnje bio značajno viši u odnosu na djecu sa

CP bez epilepsije (45). Ova studija jasno postavlja epilepsiju kao dodatni faktor rizika za razvoj psiholoških problema. Važno je naglasiti da se o ovim problemima treba voditi posebna pažnja, te da je potreban dodatni angažman u pomoći obiteljima djece s cerebralnom paralizom i epilepsijom, što se i danas nekad rutinski ne prepoznaje. Na redovnim kontrolnim pregledima o ovim problemima se često ne razgovara, te se općenito smatra da su psihološki problem kod djece s cerebralnom paralizom i epilepsijom neprepoznati (46).

Iako neke studije nalaze da se s rastom djece nivo psiholoških problema kod CP smanjuje, nema jasnih studija koje bi potvrdile da je to slučaj i kod djece s cerebralnom paralizom i epilepsijom (47).

#### ZAKLJUČAK

Epilepsije dodatno kompliciraju teško, kronično stanje cerebralne paralize. Rezultati studija koji su prikazani u ovom preglednom članku često pokazuju vrlo širok raspon rezultata, što se može pripisati šarolikosti etiologije cerebralne paralize. Studije cerebralne paralize zahtijevaju razdvajanje u patološke entitete što najčešće nije slučaj u studijama koje su se bavile sa CP i epilepsijom (48). Problemi u liječenju ove djece se moraju multidisciplinarno rješavati. Uključivanje obitelji u liječenje ove djece je jedan od osnovnih postulata za uspješnost liječenja.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.  
Author declare no conflict of interest.

#### LITERATURA

1. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (Internet), SCPE DEFINITION, (cited 2013 Jan 27). Available from: [http://www-rheop.ujf-grenoble.fr/scpe2/site\\_scpe/index.php](http://www-rheop.ujf-grenoble.fr/scpe2/site_scpe/index.php)
2. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Dev Med Child Neurol 2000; 42: 816-24.
3. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001; 42 (9): 1212-8.

4. Aicardi J. Epilepsy as a presenting manifestation of brain tumours and of other selected brain disorders. In: Aicardi J, editor. Epilepsy in Children. 2<sup>nd</sup> edition. New York, Raven Press, 1994; 350-1.
5. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. Disabil Rehabil. 2006; 28 (4): 183-91.
6. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1997; 39 (10): 659-63.
7. Peduzzi M, Defontaine E, Misson JP. Epilepsy in children with cerebral palsy. Revue Medicale de Liege 2006; 61 (4): 237-9.
8. Sugiura C, Shiota M, Ieshima A, Ohno K. Epilepsy in patients with cerebral palsy - analysis of frequency and clinical prognosis. Brain and Development 2003; 35 (6): 478-83.
9. Sellier E, Uldall P, Calado E, Sigurdardottir S, Torrioli MG, Platt MJ, Cans C. Epilepsy and cerebral palsy: characteristics and trends in children born in 1976-1998. Eur J Paediatr Neurol. 2012; 16 (1): 48-55.
10. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. Pediatrics. 2012;130 (5): 1285-312.
11. Kulak W, Sobaniec W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland. Brain & Development 2003; 25 (7): 499-506.
12. Camfield CS, Camfield PR, Watson L. Cerebral palsy in children with epilepsy. In: Devinsky O and Westbrook LE, eds. Epilepsy and Developmental Disabilities. Boston: Butterworth-Heinemann; 2001; 33-40.
13. Singhi P, Jagirdar S, Khandelwal N, Malhi P. Epilepsy in children with cerebral palsy. J Child Neurol. 2003; 18 (3): 174-9.
14. Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Tsikoulas I. Characteristics and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy. J Child Neurol. 1999; 14 (5): 289-94.
15. Zelnik N, Konopnicki M, Bennett-Back O, Castel-Deutsch T, Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol. 2010; 14 (1): 67-72.
16. Peet DS. Retrospective review of the epidemiology of epilepsy in special schools for children with cerebral palsy, learning difficulties, and language and communication difficulties. Mcgill J Med. 2006; 9 (1): 19-23.
17. Carlsson M, Hagberg G, Olsson I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. Developmental Medicine & Child Neurology 2003; 45: 371-6.
18. Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G, Copioli C, Fusco C, Pelosi A, Tassinari CA, Seri S. Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study. Pediatr Res. 2012; 72 (2): 186-93.
19. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. Pediatr Neurol. 2011; 44 (2): 88-96.
20. Mert GG, Incecik F, Altunbasak S, Herguner O, Mert MK, Kiris N, Unal I. Factors affecting epilepsy development and epilepsy prognosis in cerebral palsy. Pediatr Neurol. 2011; 45 (2): 89-94.
21. Humphreys P, Deonandan R, Whiting S, Barrowman N, Matzinger MA, Briggs V, Hurteau J, Wallace E. Factors associated with epilepsy in children with periventricular leukomalacia. J Child Neurol. 2007; 22 (5): 598-605.
22. Bruck I, Antoniuk SA, Spessatto A, Bem RS, Hausberger R, Pacheco CG. Epilepsy in children with cerebral palsy. Arq Neuropsiquiatr. 2001; 59 (1): 35-9.
23. Kwong KL, Wong SN, So KT. Epilepsy in children with cerebral palsy. Pediatric Neurology 1998; 19 (1): 31-6.
24. Wanigasinghe J, Reid SM, Mackay MT, Reddihough DS, Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. Dev Med Child Neurol. 2010; 52 (11): 1021-7.
25. Gururaj AK, Sztrihai L, Bener A, Dawodu A, Eapen V. Epilepsy in children with cerebral palsy. Seizure 2003; 12 (2): 110-4.
26. Chadwick D. Starting and stopping treatment for seizures and epilepsy. Epilepsia. 2006; 47 (1):58-61.
27. So EL. Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? J Clin Neurophysiol. 2010; 27 (4): 229-38.
28. Jaseja H. Treatment of interictal epileptiform discharges in cerebral palsy patients without clinical epilepsy: hope for a better outcome in prognosis. Clin Neurol Neurosurg. 2007; 109 (3): 221-4.
29. Jaseja H. Evidence in support of treating interictal epileptiform discharges in cerebral palsy patients without clinical epilepsy for an improved prognostic outcome and quality of life. Clin Neurol Neurosurg. 2009; 111 (4): 396-7.
30. Parisi P. News on the horizon is not good: interictal epileptic discharges continue to be unaffected by the therapeutic level of AEDs. Epilepsia. 2010; 51 (5): 933-4.
31. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. Am J Epidemiol. 2007; 165 (8): 911-8.

32. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics. 2008; 121 (6): 1281-6.
33. World Health Organization. Management of febrile seizures, (cited 2013 Feb 8). Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/mhgap/evidence/epilepsy/q3/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/epilepsy/q3/en/index.html)
34. Farrell K, Goldman RD. The management of febrile seizures. BC Medical Journal 2011; 6 (53): 268-73.
35. Persad V, Thompson MD, Percy ME. Epilepsy and Developmental Disability. Journal Dev Dis 2003; 2 (10): 123-52.
36. Pellock JM, Morton LD. Treatment of epilepsy in the multiply handicapped. Mental Retardation Developmental Disabilities Research Reviews 2000; 6 (4): 309-23.
37. Hansel DE, Hansel CR, Shindle MK, Reinhardt EM, Madden L, Levey EB, Johnston MV, Hoon AH Jr. Oral baclofen in cerebral palsy: possible seizure potentiation? Pediatr Neurol. 2003; 29 (3): 203-6.

38. Buonaguro V, Scelsa B, Curci D, Monforte S, Iuorno T, Motta F. Epilepsy and intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy. Pediatr Neurol. 2005; 33 (2): 110-3.
39. Aronson E, Stevenson SB. Bone health in children with cerebral palsy and epilepsy. J Pediatr Health Care. 2012; 26 (3): 193-9.
40. Coppola G, Fortunato D, Mainolfi C, Porcaro F, Roccaro D, Signoriello G, Operto FF, Verrotti A. Bone mineral density in a population of children and adolescents with cerebral palsy and mental retardation with or without epilepsy. Epilepsia. 2012; 53 (12): 2172-7.
41. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. Neurology 1994; 44: 601-8.
42. Bouma P, Peters A, Brouwer O. Long term course of childhood epilepsy following relapse after antiepileptic drug withdrawal. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72 (4): 507-10.
43. Delgado MR, Riel AR, Mills J et al. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. Pediatrics 1996; 97: 192-7.

44. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. Dev Med Child Neurol 2003; 45: 392-5.
45. Carlsson M, Olsson I, Hagberg G, Beckung E. Behaviour in children with cerebral palsy with and without epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2008; 50 (10): 784-9.
46. McLellan A. Epilepsy - an additional risk factor for psychological problems in cerebral palsy. Developmental Medicine & Child Neurology 2008; 50: 727.
47. Sipal RF, Schuengel C, Voorman JM, Van Eck M, Becher JG. Course of behaviour problems of children with cerebral palsy: the role of parental stress and support. Child Care Health Dev. 2010; 36 (1): 74-84.
48. Neville B. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. Developmental Medicine & Child Neurology 2010; 52: 982.

#### Summary

#### EPILEPSIES IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

S. Zubčević

*Children with cerebral palsy often have epilepsy. These two conditions are usually related to brain lesion in early development. Aim of this review article is to further clarify specificities of coexistence of these conditions in childhood. Incidence of epilepsies in children with cerebral palsy is between 20-90%. It is probably more common in children with bilateral spastic and dyskinetic form. Epilepsy starts early, in more than 50% of cases before the age of one year. Neonatal seizures are the most consistent predictor of epilepsy. Severity of brain lesions is related to the severity of the clinical expression of epilepsy. A large percentage of children have multiple types of seizures, with the frequent occurrence of epileptic status. A decision on starting antiepileptic therapy should be evaluated individually, knowing that these patients rarely have single seizures that do not recur later. Febrile seizures should be observed as a complex, and thus be managed regarding diagnosis and prophylaxis. The course of epilepsy in children with cerebral palsy is unpredictable, and medically intractable epilepsies are frequent. Polytherapy is inevitable in many cases and should be introduced with great care. Positive prognostic signs are the absence of neonatal seizures, delayed onset of epilepsy and brain lesions that are less pronounced. Adverse effects of therapy are more frequent than in other children, due to the number of comorbidities. Doctors need to pay special attention to patients with intellectual disability. The problem of reduced bone density is very pronounced. The decision to discontinue antiepileptic therapy should be made carefully, keeping in mind a higher degree of relapses, but also regaining seizure control after reintroduction of therapy in a high percentage. The occurrence of epilepsy affects other comorbidities of cerebral palsy and multidisciplinary team is needed in management of this patients, as well as organized help for families.*

Descriptors: CEREBRAL PALSY, EPILEPSY, EPIDEMIOLOGY, ANTIEPILEPTIC THERAPY

Primljeno/Received: 17. 2. 2013.  
Prihvaćeno/Accepted: 28. 3. 2013.