

ROLUL AGENȚILOR INFECȚIOȘI ȘI AL TRĂSĂTURILOR GAZDEI ÎN PRODUCEREA CONVULSIILOR FEBRILE LA COPIL

The role of infectious agents and of host traits in triggering the febrile seizures in children

Marius Cornitescu, Doina Anca Pleșca

*Catedra de Pediatrie și Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu”,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București*

REZUMAT

Convulsiile febrile reprezintă o patologie frecventă și impresionantă a copilului mic. Deși sunt în general benigne, într-un număr mic de cazuri convulsiile febrile se pot asocia cu dezvoltarea epilepsiei. Anumiți agenți inductori (infecții virale și bacteriene, vaccinuri) au fost asociați cu dezvoltarea convulsiilor febrile; totuși, o sumă impresionantă de date subliniază importanța susceptibilității gazdei în dezvoltarea acestei patologii. Au fost descrise particularități neurale, inflamatorii și metabolice în asociere cu dezvoltarea convulsiilor febrile. O mai bună înțelegere a mecanismelor implicate în producerea convulsiilor febrile va genera posibilități mai bune de predicție a evoluției indivizilor afectați și de tratament.

Cuvinte cheie: convulsii febrile, epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus (GEFS+), IL-1beta, IL-1RA, HHV6, HHV7, vaccin DTP, vaccin ROR, canalopatii neuronale

ABSTRACT

Febrile seizures are a common and impressive pathology of early childhood. Although generally benign, febrile seizures may be associated with the development of epilepsy in a minority of cases. Particular inducing agents (viral or bacterial infections, vaccines) have been associated with the development of febrile seizures; however, an impressive amount of data underline the importance of the subject susceptibility in this pathology. Neural, inflammatory and metabolic particularities of subjects have been described in association with the development of febrile seizures. A better understanding of the involved mechanisms will generate improved outcome prediction and treatment options.

Keywords: febrile seizures, generalized epilepsy with febrile seizures plus (+GEFS) IL-1beta, IL-1RA, HHV6, HHV7, DTP vaccine, MMR vaccine, neuronal channelopathies

CONVULSIILE FEBRILE – DEFINIȚIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Convulsiile febrile (CF) reprezintă cele mai frecvente evenimente convulsive la om (1). Frecvența lor variază în funcție de populația studiată: 2-5% în SUA (2), 5-10% în India, 8,8% în Japonia, 14% în Guam (3).

Definiția propusă în 1993 de către International League Against Epilepsy (ILAE) descrie convulsiile

febrile drept crize de tip epileptic ce au loc în copilărie după vârsta de 1 lună, asociate cu febră necauzată de infecția sistemului nervos central, la copii fără convulsii neonatale sau convulsii neprovocate anterioare și care nu întrunesc criteriile pentru alte crize acute simptomatice (4).

Convulsiile febrile sunt manifestări patologice caracteristice copilăriei. Vârsta lor tipică de producere este între 6 luni și 5 ani, cu un vârf al incidenței între 18-24 de luni de viață (5).

Autor corespondent:

Doina Anca Pleșca, Spitalul Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu”, Bvd. Basarabia nr. 21, sector 2, București
E-mail: doinaplesca@yahoo.com

CLASIFICAREA CONVULSIILOR FEBRILE ȘI RELAȚIA CU DEZVOLTAREA EPILEPSIEI

În funcție de aspectul clinic și de durata crizelor, convulsiile febrile au fost clasificate drept simple și complexe (5):

I. Convulsii febrile „simple“, cu durata mai mică de 15 minute, cu aspect generalizat, care nu se repetă în primele 24 de ore și nu se însoțesc de patologie neurologică postcritică.

II. Convulsii febrile „complexe“ cu durata între 15 și 30 de minute, în general cu caracter focal (6), prezintă recurență în interval de 24 de ore și pot fi însoțite de patologie neurologică postcritică.

O variantă extremă a convulsiilor febrile este **statusul epileptic febril**, manifestare cu aspect de criză unică cu durata peste 30 de minute sau de multiple crize subintrante între care pacientul nu își recapătă starea de conștiență (7).

Convulsiile febrile simple reprezintă 60-90% din convulsiile febrile (5); sunt considerate benigne, nefiind asociate cu un risc crescut de dezvoltare a epilepsiei (8,9) sau cu risc crescut de mortalitate.

Convulsiile febrile prelungite sunt în general focale (6). Statusul epileptic febril, varianta extremă a convulsiilor febrile, în general cu aspect focal, reprezintă aproximativ 5% din convulsiile febrile (6) și 25% din statusul epileptic pediatric (10).

Riscurile de asociere a epilepsiei și a unei mortalități crescute sunt mai mari în cazul convulsiilor febrile complexe comparativ cu cele simple, reflectând probabil patologia neurologică subiacentă: riscul de dezvoltare a epilepsiei este pe ansamblu de 2-7% la copiii cu convulsii febrile (11); la cei cu convulsii febrile simple este aproximativ identic (1-1,5%) cu cel din populația generală (0,5-1%), pe când la copiii cu convulsii febrile complexe este de 4-15% (12). Într-un studiu care a urmărit pe parcursul a 28 ani rata mortalității la copiii danezi a fost identificat un risc relativ de mortalitate de 1,8, respectiv 1,89 în primul, respectiv al doilea an după prima convulsie febrilă, față de copiii din lotul control fără convulsii febrile; mortalitatea a fost asemănătoare (risc relativ 1,09) în cazul convulsiilor febrile simple, comparativ cu copiii control, și crescută (risc relativ 1,99) în cazul convulsiilor febrile complexe (13).

Au fost propuse următoarele mecanisme pentru explicarea **asocierii convulsiilor febrile cu epilepsie ulterioară**:

1) Convulsiile febrile pot fi manifestarea unei „diateze convulsive subiacente“: în general tipul convulsiei febrile (generalizată sau focală) corespunde tipului de epilepsie ulterioară cu care se

asociază (9), ceea ce sugerează rolul particularităților gazdei în producerea ambelor manifestări patologice. (Pentru detalii a se vedea subcapitolul „Particularități ale gazdei ce predispun la producerea convulsiilor febrile“).

2) Convulsiile febrile prelungite pot fi elementul cauzal al epilepsiei ulterioare, prin leziunile produse la nivel cerebral. În acest sens, a fost discutat efectul lezional al convulsiilor febrile prelungite asupra hipocampului și asocierea cu producerea sclerozei meziale temporale și a epilepsiei de lob temporal.

În anii 1960 au fost publicate rezultate privind rata înaltă de istoric de convulsii febrile în copilărie (50-70%) la pacienți cu epilepsie de lob temporal farmacorezistentă, care au necesitat intervenție chirurgicală și la care leziunea histologică identificată a fost scleroza mezială temporală (14,15). Studii ulterioare au arătat că durata convulsiilor febrile (între 90-100 de minute) și caracterul focal se asociază cu producerea de modificări detectabile imagistic la nivelul hipocampului și cu dezvoltarea ulterioară a sclerozei meziale temporale (16-18). Nu există un paralelism perfect între dezvoltarea sclerozei meziale temporale la nivel morfologic și a epilepsiei de lob temporal la nivel clinic. De asemenea, doar o parte dintre subiecții cu scleroză mezială temporală sau epilepsie de lob temporal prezintă istoric de convulsii febrile (9).

Deși epilepsia de lob temporal, frecvent asociată cu scleroza mezială temporală (14,15), era considerată patologie dobândită, predispoziția genetică este recunoscută drept factor cauzal important (19), fapt relevat și de propunerea de includere în clasificarea epilepsiei de către International League Against Epilepsy (ILAE) a „epilepsiei de lob temporal familiale“ (familial temporal lobe epilepsy, FTLE) (20).

Reacția de fază acută și producerea febrei

Pătrunderea agenților infecțioși sau a componentelor lor în țesuturi și contactul cu componente ale sistemului imun înăscut sau adaptiv (complement, anticorpi, celule imune) sunt urmate de declanșarea unei cascade de evenimente cunoscute sub numele de „reacție inflamatorie“. Celulele imune tisulare ce au detectat prezența agenților patogeni eliberează o gamă de mediatori vasoactivi și chemotactici solubili, care produc modificări ale permeabilității vasculare și extravazarea în țesut a factorilor plasmatici (complement, imunoglobuline, componente ale sistemelor coagulării și fibrinolizei). Factorii chemotactici eliberați de celulele imune și cei rezultați din activitatea componentelor umorale

ale sistemului imun înăscut recrutează local neutrofile circulante și macrofage tisulare. Componentele umorale și celulare, înăscute și adaptive, ale sistemului imun conlucrează pentru eliminarea agentului patogen.

În cadrul reacției inflamatorii se eliberează în țesut și factori antiinflamatori (IL-4,-6,-10, TGF-beta) care limitează răspunsul local odată cu dispariția stimulului patogen. Resturile celulare și mediatorii rămași în urma desfășurării reacției locale sunt drenați în ganglionii limfatici, unde sunt distruși de macrofage (21).

În cazul în care în cadrul reacției inflamatorii locale sunt activate terminații nervoase senzoriale tisulare sau trec în circulația sistemică mediatorii inflamatori, se produce „reacția de fază acută“, un răspuns inflamator generalizat, în a cărui desfășurare sistemul nervos central joacă un rol important, prin multiple mecanisme, între care cel neuroendocrin (activarea axului hipotalamus-hipofiză-suprarenală) și cel metabolic (modificarea metabolismului intermediar la nivelul întregului organism).

Marca declanșării reacției de fază acută este febra, definită drept creștere activă a temperaturii corporale ce are loc ca reacție de apărare față de intrarea în organism a agenților patogeni (22). Aspectul activ al febrei o diferențiază de hipertermie, care este o creștere pasivă a temperaturii corporale peste temperatura fixată de termostatul hipotalamic, din cauza depășirii capacității organismului de disipare a căldurii. Subiecții febrili preferă mediul cald, care le este favorabil atingerii unei temperaturi corporale crescute, pe când cei hipertermici preferă un mediu rece, care îi ajută la disiparea căldurii.

Creșterea temperaturii corporale în febră se produce prin mai multe mecanisme: producere de căldură metabolică (prin frison sau, la nou-născut, prin termogeneza în grăsimea brună) (23), prin vasoconstricție cutanată și prin diminuarea transpirației.

La om, în mediu termic neutru, febra presupune o creștere a temperaturii corporale cu 0,5-3°C (până la 38-40,5°C) (24).

Rolul semnalizării umorale și neurale în producerea febrei

Teoria dominantă în trecut în explicarea modului de producere a febrei presupunea producția de citokine proinflamatorii (între care TNFalfa, IL-1beta, IL-6) de către celulele mononucleare periferice la contactul cu agentul patogen și transmiterea pe cale sanguină a semnalului inflamator la nivelul nucleului ventromedial preoptic (VMPO) din hipot-

talamusul anterior, responsabil de reglarea temperaturii corporale.

În prezent teoria producerii febrei prin transmiterea semnalului pro-inflamator din periferie spre sistemul nervos central a fost mult nuanțată (21, 25,26), cu recunoașterea participării la transmiterea acestui semnal atât a unei căi umorale, cât și a uneia nervoase, cu cinetici diferite.

Sunt diferențiate două faze în producerea reacției febrile: o *fază precoce* și una *tardivă*.

Faza precoce are loc foarte rapid, în primele minute după pătrunderea agentului patogen în fluxul circulator sau în cavitățile organismului, cu mult înainte de creșterea nivelului sanguin al citokinelor proinflamatorii. Un rol esențial în producerea acestei faze a reacției febrile îl are prezența componentei C5 a complementului. Animalele cărora li s-a scăzut nivelul de componentă C5 a complementului prin tratament cu factor din venin de cobră și animalele tratate cu antagoniști selectivi pentru receptorul C5aR1 au prezentat o atenuare a ascensiunii termice dependentă de nivelul scăderii C5, iar animalele knockout pentru receptorul C5aR1 nu au dezvoltat febră la administrarea LPS (review în 21).

Un alt element esențial pentru producerea fazei precoce a reacției febrile este reprezentat de macrofagele tisulare. Ficatul are un rol esențial în producerea răspunsului febril față de antigene circulante sanguine și antigene pătrunse la nivelul cavității peritoneale, prin activitatea celulelor Kupffer, macrofage hepatice specializate. Receptorul pentru C5a (C5aR1) este exprimat la nivelul celulelor Kupffer; stimulate, acestea produc PGE₂ cu ajutorul enzimei constitutiv exprimate COX-1, ceea ce explică rapiditatea instalării febrei, mult mai rapid decât apariția în sânge a citokinelor circulante (review în 21).

PGE₂ are rol de semnalizare în transmiterea semnalului inflamator atât în periferie, cât și central.

Faza precoce a febrei depinde de transmiterea semnalului inflamator pe cale neurală. La nivelul terminațiilor nervoase senzitive tisulare ce exprimă receptori tip 3 pentru PGE₂ (EP3) are loc semnalizarea prin intermediul acestei prostaglandine. Semnalul pro-inflamator este transmis pe cale nervoasă, atât prin intermediul nervului vag (semnale de la organele splanhnice), cât și prin intermediul nervului glosofaringian (de la urechea medie, tonsile, faringe), către nucleul tractului solitar (NTS), iar de aici pe calea mănunchiului ventral noradrenergic (ventral noradrenergic bundle, VNB) spre nucleul ventromedial preoptic (VMPO) hipotalamic. La acest nivel semnalizarea se face

noradrenergic în faza precoce a febrei, cu inducție a expresiei locale a COX-2 și sinteza consecutivă de PGE₂.

PGE₂ funcționează la nivelul VMPO ca inductor al fazei tardive a febrei. La faza tardivă participă și semnalizarea pe cale sanguină prin citokine proinflamatorii secretate în periferie (cale independentă de detecția agentului patogen prin intermediul C5a și de transmiterea neurală noradrenergică) (21).

Atât semnalizarea precoce prin noradrenalină, cât și cea tardivă prin PGE₂ la nivelul nucleului ventromedial preoptic inhibă rata de descărcare a neuronilor termosenzitivi din acest nucleu și consecutiv scad inhibiția exercitată asupra mecanismelor de termogeneză (21).

Rolul IL-1beta în reacția de fază acută

Una dintre citokinele esențiale în desfășurarea reacției de fază acută este IL-1. Acțiunile IL-1 se manifestă la nivelul tuturor organelor; este mediator principal al bolilor autoinflamatorii, autoimune, infecțioase, degenerative (27-31).

Au fost descrise roluri importante ale IL-1 în desfășurarea reacției de fază acută:

1. Creșterea imunității celulare înnăscute, prin acțiune asupra sistemului nervos central: prin modificarea termostatului hipotalamic, cu producerea febrei, ceea ce induce creșterea ratei de migrare a leucocitelor (IL-1 este pirogenul endogen clasic) (27,28,31); prin acțiune asupra axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, cu creșterea producției de cortizol.

2. Creșterea imunității umorale înnăscute, prin acțiune la nivelul ficatului, cu inducerea producției de proteine de fază acută: proteina C-reactivă, complement, fibrinogen, factori protectori tisulari (alfa1-antitripsina).

3. Acțiune directă asupra celulelor imune: afectează activitatea tuturor celulelor sistemului imun înnăscut (27,29,30,31), dar și polarizarea limfocitelor T helper și diferențierea și funcția celulelor limfoide înnăscute (32,33).

În familia IL-1 au fost descrise molecule cu activitate agonistă (proinflamatorii: IL-1alfa, IL-1beta, IL-18, IL-33, IL-36alfa, IL-36beta, IL-36 gamma), molecule cu activitate antagonistă (competitoare ale legării la receptor: IL-1Ra, IL-36 Ra, IL-38) și o citokină cu activitate antiinflamatorie (IL-37). Dintre acestea, mai bine studiate sunt IL-1alfa, IL-1beta și IL-1Ra.

Precursorul IL-1alfa este constitutiv activ și exprimat în multiple tipuri celulare. Este eliberat atunci când se produce moartea celulară prin

mecanism necrotic, de exemplu în ischemie celulară; funcționează ca alarmă, inițiind rapid o cascadă de citokine și chemokine inflamatorii din fazele precoce ale „inflamației sterile” (34,35).

IL-1beta este produs de celule ale sistemului imun (monocite sanguine, macrofage tisulare, celule dendritice din piele, microglijii) ca răspuns la multipli stimuli (semnale imune transmise de la receptorii Toll-like, componente activate ale complementului, citokine precum TNF-alfa sau IL-1 însăși) (36). Precursorul IL-1beta nu este activ; prezența citokinei active în spațiul extracelular are loc după clivarea sa intracelulară de către enzime precum caspaza-1, abundența în celulele imune, sau prin clivarea extracelulară de către enzime neutrofile precum proteinaza-3 și elastaza (36). Caspaza-1 provine din clivarea pro-caspazei-1 de către inflamazom (37). Mutații care se asociază cu câștig de funcție la nivelul inflamazomului se traduc prin creșterea producției de IL-1beta din precursorul pre-IL-1beta și a producției de IL-18 din precursorul pre-IL-18, asociate cu dezvoltarea bolilor autoinflamatorii (38).

IL-1Ra are rol de antagonist prin legare competitivă la receptor. Forma recombinantă a IL-1Ra, denumită Anakinra, s-a dovedit eficientă în tratamentul unui spectru larg de boli inflamatorii (29).

PARTICULARITĂȚI ALE AGENȚILOR ETIOLOGICI ASOCIAȚI CU PRODUCEREA CONVULSIILOR FEBRILE

În producerea convulsiilor febrile au fost descriși atât agenți etiologici de natură infecțioasă (infecții virale și bacteriene), cât și imunizări prin vaccinuri.

1) Infecții virale asociate cu dezvoltarea convulsiilor febrile

Agenții virali descriși mai frecvent în asociere cu convulsiile febrile sunt roseolovirusuri (HHV-6, HHV-7) și virusuri respiratorii (virusul gripal tip A, virusul respirator sincitial).

Infecția cu roseolovirusuri

Virusurile herpetice umane HHV-6 și HHV-7, care aparțin genului Roseolovirus, și care împreună cu virusul citomegalic formează subfamilia Betaherpesviridae, au fost identificate drept cauză a exantemului subit (roseola infantum) în 1988, respectiv 1994 (39, 40). Virusul HHV-6 prezintă două serotipuri, A și B, cu 90% identitate de secvență, dar cu trăsături epidemiologice și imunologice diferite (41).

Infecțiile cu HHV-6 și 7 sunt ubicuitare în populația umană. În cazul HHV-6, 50-60% din

copii sunt seropozitivi până la vârsta de 12 luni și aproape 100% până la vârsta de 3 ani; vârsta mediană de producere a infecției este de 9 luni. În cazul HHV-7, vârsta mediană a infecției este de 26 luni, seroprevalența de peste 90% fiind atinsă la vârsta de 6-10 ani (41).

Primoinfecția cu virusurile HHV-6 și 7 este deseori fie inaparentă, fie manifestă ca boală febrilă ușoară. Forma clasică de roseola infantum apare doar la 20% din copiii infectați și se manifestă cu un model tipic: o perioadă preeruptivă febrilă, cu febră înaltă (peste 39,5°C), ce durează 3-5 zile, urmată de apariția exantemului în momentul defervescenței (41). Dezvoltarea convulsiilor febrile reprezintă principala complicație a roseola infantum. Infecția cu virus herpes 6 (HHV-6) a fost descrisă în asociere cu o treime din cazurile de convulsii febrile la copiii sub 2 ani (42), similar cu infecția cu HHV-7 (43).

HHV-6 și 7 sunt asociate cu convulsii febrile prelungite și status epileptic. Serotipul HHV-6B pare să fie cea mai frecventă cauză de status epileptic febril (44).

Nu este clar dacă producerea convulsiilor febrile asociate cu infecția HHV6/7 se datorează inflamației și febrei consecutive sau invaziei directe a sistemului nervos central, ambele virusuri fiind neurotrope și stabilind latentă în sistemul nervos central. Detecția ADN viral în LCR în exantemul subit și în timpul convulsiilor febrile recurente sugerează un rol al invaziei directe a sistemului nervos central în producția convulsiilor febrile (45-47).

Rolul HHV-6 în producerea convulsiilor febrile este susținut și de detecția HHV-6 în specimene de lobectomie temporală practică pentru tratamentul epilepsiei de lob temporal mezial farmacorezistente (48,49), patologie asociată frecvent cu un istoric de convulsii febrile.

Detecția ADN viral la nivelul lichidului cefalorahidian poate reprezenta primoinfecție sau reactivare. Teste suplimentare sunt necesare pentru diferențierea celor două situații.

Dacă febra este cauzată de infecția cerebrală cu HHV-6/7, denumirea patologiei neurologice drept convulsii febrile contravine formal definiției din 1993 formulate de ILAE, care excludea din acest grup convulsiile cu febră cauzată de infecția sistemului nervos central (4).

Infecțiile cu virusuri respiratorii

Au fost descrise convulsii febrile produse în asociere cu infecția gripală și cu infecția cu virus respirator sincitial.

Atât virusurile gripale, cât și virusul respirator sincitial produc în regiunile temperate epidemii

anuale în timpul iernii și la începutul primăverii (50,51). În fiecare epidemie anuală de gripă sunt infectați aproximativ 20% dintre copii (50). Virusul respirator sincitial este cel mai important patogen respirator din copilăria precoce, producând frecvent bronșiolită severă și pneumonie cu necesitate de internare (52,53). Majoritatea copiilor suferă infecție cu virus respirator sincitial înainte de vârsta de 2 ani (54). Infecțiile respiratorii inferioare cu virus sincitial respirator produse la vârstă mică se asociază frecvent cu dezvoltarea wheezingului recurent non-atopic la copilul mare (55).

Infecțiile cu virus gripal tip A se asociază frecvent cu convulsii febrile în Asia (China (56,57), Japonia (58)), dar și în Europa (59). În Marea Britanie a fost descrisă în anii 1970 o epidemie de gripă cu o incidență de dezvoltare a convulsiilor febrile de 90% (60). Și infecția cu virus respirator sincitial poate fi complicată de dezvoltarea convulsiilor febrile, dar mai rar decât infecția gripală (59,61,62).

2) Infecții bacteriene asociate cu dezvoltarea convulsiilor febrile

Infecțiile bacteriene pot produce convulsii febrile, dar cu frecvență scăzută față de infecțiile virale; convulsiile febrile asociate infecțiilor bacteriene sunt rar însoțite de bacteriemie (63,64,65).

Două studii, unul asupra convulsiilor febrile de orice tip (63), altul asupra convulsiilor febrile simple (64), au găsit drept cauze principale infecția cu *Streptococcus pneumoniae* (incidența 3%, respectiv 1,3%) și infecțiile de tract urinar (incidența 1%, respectiv 6%). În ambele studii incidența meningitei bacteriene a fost nulă, fapt ce se datorează probabil și condițiilor de excludere din studiu (au fost excluși pacienții cu peste 8 leucocite/ml LCR sau imunodeficiență documentată, respectiv pacienții stuporoși sau comatoși după criză).

A fost descrisă producerea convulsiilor febrile în infecția cu *Shigella* (66), fără să se detecteze diferențe legate de specia bacteriană sau de prezența toxinei Shiga (67).

3) Vaccinuri asociate cu dezvoltarea convulsiilor febrile

A fost descrisă producerea convulsiilor febrile după imunizări cu vaccinurile anti-difterie-tetanos-pertussis (DTP), anti-rujeolă-oreion-rubeolă (ROR) și antigripal.

Convulsiile febrile după vaccinarea DTP (68) au apărut în ziua imunizării, fiind asociate componentei pertussis whole-cell (69). Convulsiile febrile după vaccinarea ROR au apărut la 7-14 zile după vac-

cinare, concomitent cu ascensiunea febrilă (69,70). Rata de dezvoltare a convulsiilor febrile a fost descrisă ca 6-9/100.000 copii pentru vaccinul DTP și 25-34/100.000 copii pentru vaccinul ROR.

În cazul vaccinului antigripal, au fost descrise rate crescute de convulsii febrile la folosirea unui vaccin trivalent inactivat corespunzător sezonului 2010 în Australia, iar respectivul vaccin a fost interzis pentru folosire și în Statele Unite (71).

Este probabil ca rolul principal în predispoziția la dezvoltarea convulsiilor febrile în cadrul infecțiilor și vaccinărilor să îl aibă trăsăturile genetice ale copilului, iar dezvoltarea mai frecventă a convulsiilor febrile asociată unor agenți inflamatori să reflecte de fapt susceptibilitatea genetică a gazdei.

Copiii cu convulsii asociate vaccinărilor au frecvent istoric familial de convulsii febrile (68) și tendința de a dezvolta convulsii febrile recurente (72). Vaccinările pot devansa manifestarea clinică a sindromului Dravet, determinat genetic, însă nu influențează evoluția acestuia (73). S-a demonstrat în cazuri de encefalopatie presupus post-vaccinală determinismul genetic dat de canalopatii de novo (74). Un studiu recent a arătat asocierea convulsiilor febrile post-vaccinare ROR cu particularități genetice ale gazdei (75).

PARTICULARITĂȚI ALE GAZDEI CE PREDISPUN LA PRODUCEREA CONVULSIILOR FEBRILE

Există multe indicii privind rolul factorilor dependenți de gazdă în determinarea susceptibilității pentru dezvoltarea convulsiilor febrile. Este evidentă puternica agregare familială a convulsiilor febrile, iar ratele de concordanță ale acestei patologii la gemeni sunt mai mari la cei monoziagoți decât la cei dizigoți (76). Este cunoscută predispoziția genetică pentru dezvoltarea convulsiilor febrile prelungite (6).

O trăsătură dependentă de gazdă este „pragul convulsiv de temperatură” (“threshold convulsive temperature”) care variază în funcție de vârstă și de gradul de maturare fiziologică (77), precum și în funcție de modificările echilibrului hidroelectrolitic (în particular hiponatremie) (78).

Predispoziția pentru dezvoltarea convulsiilor febrile și a sindroamelor epileptice asociate cu convulsii febrile este dată de: 1) defecte moleculare neuronale; 2) particularități ale reacției inflamatorii; 3) particularități metabolice.

1) Defecte moleculare neuronale

Agregarea familială a convulsiilor febrile a dus la descrierea entităților nosologice „convulsii febrile familiale” și a unor regiuni genomice asociate acestora (FEB1-FEB11) (79). În unele dintre aceste regiuni au putut fi identificate gene implicate în dezvoltarea convulsiilor febrile (Tabelul 1).

TABELUL 1. Regiuni genomice asociate cu dezvoltarea convulsiilor febrile familiale

Nume regiune	Localizare	Genă	Patologie asociată
FEB1	8q13-q21		Convulsii febrile familiale, tip 1
FEB2	19p13.3		Convulsii febrile familiale, tip 2
FEB3A	2q24.3	SCN1A	Convulsii febrile familiale, tip 3A Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 2
FEB3B	2q24.3	SCN9A	Convulsii febrile familiale, tip 3B Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 7
FEB4	5q14.3	GPR98	Convulsii febrile familiale, tip 4
FEB5	6q22-q24		Convulsii febrile familiale, tip 5
FEB6	18p11.2		Convulsii febrile familiale, tip 6
FEB7	21q22		Convulsii febrile familiale, tip 7
FEB8	5q31	GABRG2	Convulsii febrile familiale, tip 8 Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 3 Epilepsie absentă a copilăriei, tip 2
FEB9	3p24.2-p23		Convulsii febrile familiale, tip 9
FEB10	3q26.2-q26.33		Convulsii febrile familiale, tip 10
FEB11	8q13.2	CPA6	Convulsii febrile familiale, tip 11 Epilepsie de lob temporal familială, tip 5

A fost descris un set de sindroame epileptice însoțite de convulsii febrile, denumit „generalized (genetic) epilepsy with febrile seizures plus” (GEFS+) (80,81). Spre deosebire de convulsiile febrile tipice, care apar la copii între 6 luni și 5 ani, „convulsiile febrile plus” persistă peste vârsta de 6 ani și deseori, după o perioadă intermediară fără crize, sunt urmate de dezvoltarea convulsiilor în afebrilitate. Pacienții cu epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus (GEFS+) pot prezenta fenotip foarte variat, cu convulsii febrile, convulsii generalizate la vârsta peste 6 ani, crize tip absență, crize parțiale, crize mioclonice sau crize atone, cu grad variabil de severitate (82).

Au fost descrise regiuni genomice asociate cu dezvoltarea GEFS+. Unele dintre aceste regiuni se suprapun acelor implicate în dezvoltarea convulsiilor febrile familiale (Tabelul 2).

TABELUL 2. Regiuni genomice asociate cu dezvoltarea epilepsiilor generalizate cu convulsii febrile plus (GEFS+)

Nume regiune	Localizare	Genă	Patologie asociată
GEFS+1	19q13.12	SCN1B	Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 1
GEFS+2	2q24.3	SCN1A	Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 2 Convulsii febrile familiale, tip 3A
GEFS+3	5q31	GABRG2	Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 3 Convulsii febrile familiale, tip 8 Epilepsie absentă a copilăriei, tip 2
GEFS+4	2p24		Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 4
GEFS+5	1p36	GABRD	Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 5
GEFS+6	8p23-p21		Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 6
GEFS+7	2q24.3	SCN9A	Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 7 Convulsii febrile familiale, tip 3B
GEFS+8	6q16.3-q22.31		Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 8
GEFS+9	16p11.2	STX1B	Epilepsie generalizată cu convulsii febrile plus, tip 9

Genele implicate în dezvoltarea convulsiilor febrile familiale sau în dezvoltarea GEFS+ codifică subunități ale **canalelor de sodiu neuronale** (SCN1A, SCN1B – subunitățile alfa și beta ale canalului neuronal de sodiu dependent de voltaj tip 1, SCN2A – subunitatea alfa a canalului neuronal de sodiu dependent de voltaj tip 2, SCN9A – subunitatea alfa a canalului de sodiu dependent de voltaj tip 9), **receptori neuronali** precum receptorii pentru acid gamma-aminobutiric (GABRG2, GABRD – receptorul gamma-2, respectiv receptorul delta pentru acid gamma-aminobutiric), receptorul 98 cuplat cu proteina G (GPR98; receptor masiv cuplat cu proteina G, care leagă calciul, exprimat în sistemul nervos central), sintaxina 1B (receptor celular pentru transportul dependent de calciu al veziculelor la nivel sinaptic) sau **enzime neuronale** precum carboxipeptidaza A6 (CPA6; enzima cu rol în biosinteza peptidelor neuroendocrine).

Mutații în gena CPA6 sunt găsite atât în convulsiile febrile familiale tip 11, cât și în epilepsia familială de lob temporal tip 5 (Tabelul 1), oferind un exemplu de explicație genetică privind asocierea observată la unii subiecți între istoricul de convulsii febrile și dezvoltarea epilepsiei de lob temporal.

Sindromul Dravet sau epilepsia mioclonică severă a sugarului (severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI) este o encefalopatie epileptică infantilă precoce (early infantile epileptic encephalopathy 6, EIEE6), caracterizată de dezvoltare inițială normală, urmată de debutul în primul an de viață al convulsiilor generalizate tonice, clonice sau tonico-clonice în context febril, producere ulterioară de crize mioclonice sau parțiale, stagnare a dezvoltării psihomotorii în cursul celui de-al doilea an de viață și declin mintal ulterior, însoțit de manifestări neurologice (ataxie) și rezistență la medicația antiepileptică uzuală (83). Sindromul Dravet este produs de mutații, în general de novo (84), în gena SCN1A, însă și mutații în gena SCN9A au rol de modificador fenotipic (85). Ambele gene se găsesc în regiunea genomică 2q24.3.

Date recente arată rolul variațiilor genetice la nivelul SCN1A în asocierea patologiilor de tip convulsii febrile, epilepsie și scleroza hipocampică (86).

2) Particularități ale reacției inflamatorii

La copiii cu convulsii febrile unice, s-au observat niveluri mai scăzute de limfocite T CD4/CD45RA și CD4/CD45RO și răspuns limfocitar mai slab la stimularea cu mitogenii pokeweed mitogen (PWM) și fitohemaglutinină (PHA) (87). Alți autori au observat la subiecții cu convulsii febrile o afectare a imunității celulare care a constat într-un număr crescut de limfocite CD8+ și un raport scăzut T helper/T supresoare (88).

Un studiu de Helminen și Vezikari din 1990 a fost între primele care au arătat că leucocitele din sânge periferic provenite de la unii copii cu convulsii febrile produc niveluri crescute de **IL-1beta** când sunt tratate cu lipopolizaharid (LPS) de la bacterii Gram negative (89). Producția de IL-1β la stimularea cu lipopolizaharid bacterian (LPS) este crescută atât la leucocitele de la subiecți cu convulsii febrile simple, cât și de la cei cu convulsii febrile complexe (90). Secreția crescută de IL-1beta a fost observată și la leucocite de la copii cu convulsii febrile stimulate cu ARN dublu catenar (ARNdc), folosit ca model de infecție virală (91).

La copiii cu convulsii febrile a fost identificat un polimorfism în promotorul genei IL-1beta (511T), sugerându-se că acesta se asociază cu producție crescută de IL-1beta și intensificarea reacțiilor inflamatorii (92). Același polimorfism a fost identificat în asociere cu susceptibilitatea pentru dezvoltarea epilepsiei de lob temporal cu scleroza hipocampică (93,94). S-a demonstrat in vitro creșterea producției IL-1beta de către monocite ce prezintă acest polimorfism, stimulate cu LPS (95).

Au fost raportate rezultate contradictorii privind nivelurile plasmatiche și în lichidul cefalorahidian ale citokinelor IL-1beta și TNFalfa în timpul convulsiilor febrile (96,97), sugerând că nu numai

nivelul crescut al IL-1beta, ci și **raportul IL-1beta/IL-1RA** ar putea juca un rol în patogenia convulsiilor febrile.

IL-1RA este inhibitor natural al receptorilor IL-1, înrudit structural cu IL1-alfa și IL-1beta. Blochează febra atunci când este administrat experimental fie sistemic, fie central pe model animal (98).

Competiția între IL1-beta și IL-1RA la nivelul receptorului joacă un rol important între mecanismele de producere a convulsiilor febrile. Animalele knockout pentru receptorul IL-1R1 prezintă rezistență față de dezvoltarea convulsiilor febrile (99). Pe model animal administrarea IL-1beta a crescut frecvența convulsiilor febrile, iar IL-1RA a scăzut-o (100). Rezultatele obținute pe model animal au fost confirmate la om, găsindu-se diferențe semnificative în privința raportului plasmatic IL-1beta/IL-1RA la copiii cu convulsii febrile comparativ cu copiii control (101).

Au fost identificate polimorfisme ale genei IL-1RA care se asociază cu susceptibilitate crescută pentru dezvoltarea răspunsurilor inflamatorii crescute, convulsiilor febrile și epilepsiei (102-104).

A fost sugerat rolul în dezvoltarea convulsiilor febrile și al **altor citokine** din reacția inflamatorie. S-a arătat *in vitro* ca leucocitele din sânge periferic ale subiecților cu convulsii febrile sintetizează niveluri crescute de citokine **IL-6 și IL-10** ca răspuns la stimularea cu lipopolizaharid bacterian (LPS), comparativ cu cele de la subiecți fără convulsii febrile (105). În *vivo*, concentrațiile plasmatice ale IL-6 (101), IL-10 (90), IFNalfa (106) sunt crescute în convulsiile febrile.

3) Anomalii metabolice

Au fost descrise asocieri ale convulsiilor febrile cu anomalii în metabolismul zincului (107), fierului (108) sau cu dezvoltarea alcalozei respiratorii (109).

Rolul defectelor moleculare neuronale și ale alterărilor metabolice în producerea convulsiilor febrile este intuitibil: în condiții de stres termic și metabolic, cinetica moleculară modificată a canalelor membranare, receptorilor sau enzimelor neuronale mutante poate favoriza descarcarea neuronală sincronă și susținută, care stă la baza producerii crizei convulsive. Mai greu de intuit este rolul modificărilor inflamatorii în alterarea funcției cerebrale în convulsiile febrile.

Studii *in vitro* au sugerat un rol direct al IL-1beta asupra funcției neuronilor hipocampici. Hipocampus este o structură cerebrală puternic implicată în epileptogeneză (110). S-a demonstrat că IL-1beta crește semnalizarea la nivelul receptorilor excitatori glutamatergici tip NMDA (99,111) și inhibă semnalizarea prin receptorii inhibitori GABA_A în neuroni hipocampici în cultură (112); efectul de inhibiție a semnalizării prin receptorii inhibitori GABA_A este dependent de doza IL-1beta și blocat de IL-1RA (122).

Atât IL-1beta, cât și alte citokine influențează semnalizarea prin multipli neurotransmițători (între care noradrenalina, serotonina, GABA, acetilcolina, adenzina) la nivelul sistemului nervos central (123,124), iar IL-1beta modifică metabolismul unor hormoni (precum vasopresina și ocitocina) (125,126).

CONCLUZII

Convulsiile febrile sunt o patologie frecventă și impresionantă clinic a copilului mic. În general sunt benigne, deși la unii subiecți se asociază cu dezvoltarea epilepsiei.

Sunt descriși agenți inductori (infecții virale sau bacteriene, vaccinuri) care se asociază cu o rată crescută de producere a convulsiilor febrile, însă o multitudine de date arată că susceptibilitatea gazdei are un rol esențial în producerea acestei patologii. Au fost descrise polimorfisme la nivelul unor molecule cu rol în funcția neurală sau inflamatorie, care se asociază cu dezvoltarea convulsiilor febrile. Descifrarea mecanismelor implicate în producerea acestei patologii poate ajuta la predicția evoluției clinice a copiilor afectați și la găsirea unor opțiuni terapeutice pentru copiii predispuși la dezvoltarea patologiei asociate.

NOTĂ:

Această lucrare a beneficiat de suport financiar prin proiectul „Program de excelență în cercetare doctorală și postdoctorală multidisciplinară în bolile cronice”, contract nr. POSDRU/159/1.5/S/133377, proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013.

BIBLIOGRAFIE

1. **Berg A.T., Shinnar S.** Unprovoked seizures în children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology*, 1996; 47: 562-568.
2. **Verity C.M., Butler N.R., Golding J.** Febrile convulsions în a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence în the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985; 290: 1307-1310.
3. **Hauser W.A.** The prevalence and incidence of convulsive disorders în children. *Epilepsia*, 1994; 35 Suppl 2: S1-6.
4. ILAE: Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993, 34: 592-596.
5. **Millar J.S.** Evaluation and treatment of the child with febrile seizure. *Am Fam Physician*, 2006; 73: 1761-1764.
6. **Berg A.T., Shinnar S.** Complex febrile seizures. *Epilepsia*, 1996; 37: 126-133.
7. **Ahmad S., Marsh E.D.** Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research. *Semin Pediatr Neurol*, 2010; 17: 150-154.
8. **Verity C.M., Greenwood R., Golding J.** Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med*, 1998, 338: 1723-1728.
9. **Shinnar S.** Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Curr*, 2003; 3: 115-118.
10. **Shinnar S., Pellock J.M., Moshe S.L., et al.** în whom does status epilepticus occur: age-related differences în children. *Epilepsia*, 1997; 38: 907-914.
11. **Neligan A., Bell G.S., Giavasi C., et al.** Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology*, 2012; 78: 1166-1170.
12. **Capovilla G., Mastrangelo M., Romeo A., Vigevano F.** Recommendations for the management of "febrile seizures". Ad hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*, 2009; 50 (S1): 2-6.
13. **Vestergaard M., Pedersen M.G., Ostergaard J.R., Pedersen C.B., Olsen J., Christensen J.** Death în children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet*, 2008; 372: 457-463.
14. **Falconer M.A., Serafetinides E.A., Corsellis J.A.N.** Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 1964; 10: 233-240.
15. **Falconer M.A., Taylor D.C.** Surgical treatment of drug-resistant epilepsy due to mesial temporal sclerosis. Etiology and significance. *Arch Neurol*, 1968; 19: 353-361.
16. **Fernandez G., Effenberger O., Vinz B., et al.** Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology*, 1998; 50: 909-917.
17. **Maher J., McLachlan R.S.** Febrile convulsions: is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? *Brain*, 1995; 118: 1521-1528.
18. **VanLandingham K.E., Heinz E.R., Cavazos J.E., Lewis D.V.** MRI evidence of hippocampal injury after prolonged, focal febrile convulsions. *Ann Neurol*, 1998; 43: 413-426.
19. **Ottman R.** Genetics of the partial epilepsies: a review. *Epilepsia*, 1989; 30: 107-111.
20. **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.
21. **Blatteis C.M.** Endotoxic fever: New concepts of its regulation suggest new approaches to its management. *Pharmacol Ther*, 2006; 111: 194-223.
22. International Union of Physiological Sciences, Commission for Thermal Physiology. Glossary of Terms for Thermal Physiology (3rd ed.). *Jpn J Physiol*, 2002; 51: 245-280.
23. **Cannon B., Nedergaard J.** Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*, 2004; 84: 277-359.
24. **Mackowiak P.A., Boulant J.A.** Fever's glass ceiling. *Clin Infect Dis*, 1996; 22: 525-536.
25. **Blatteis C.M., Li S., Li Z., Feleder C., Perlik V.** Cytokines, PGE2 and endotoxic fever: a re-assessment. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2005; 76: 1-18.
26. **Quan N., Banks W.A.** Brain-immune communication pathways. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2007; 21: 727-735.
27. **Dinarello C.A.** Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*, 2009; 27: 519-550.
28. **Dinarello C.A.** Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*, 2010; 140: 935-950.
29. **Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W.** Treating inflammation by blocking interleukin-1 în a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2012; 11: 633-652.
30. **Gabay C., Lamacchia C., Palmer G.** IL-1 pathways în inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2010; 6: 232-241.
31. **Sims J.E., Smith D.E.** The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*, 2010; 10: 89-102.
32. **O'Shea J.J., Paul W.E.** Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science*, 2010; 327: 1098-1102.
33. **Spits H., Artis D., Colonna M., et al.** Innate lymphoid cells- a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*, 2013; 13: 145-149.
34. **Chen C.J., Kono H., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K.L.** Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med*, 2007; 13: 851-856.
35. **Rider P., Carmi Y., Guttman O., et al.** IL-1a and IL-1b recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol*, 2011; 187: 4835-4843.
36. **Dinarello C.A.** Interleukin-1 în the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 2011; 117: 3720-3732.
37. **Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D.** Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*, 2001; 29: 301-305.
38. **Lopalco G., Cantarini L., Vitale A., et al.** Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm*, 2015; 2015: 194864.
39. **Yamanishi K., Okuno T., Shitaki K.** Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent of exanthem subitum. *Lancet*, 1988; 1: 1065-1067.
40. **Tanaka K., Kondo T., Torigoe S., et al.** Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr*, 1994; 125: 1-5.
41. **Stone R.C., Micali G.A., Schwartz R.A.** Roseola infantum and its causal human herpesviruses. *Int J Dermatol*, 2014; 53: 397-403.
42. **Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C., et al.** Human herpesvirus-6 infection în children: a prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*, 1994; 331: 432-438.
43. **Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K., Long C.E., D'Heron N.** Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections în children. *J Pediatr*, 1998; 133: 386-389.
44. **Epstein L.G., Shinnar S., Hesdorffer D.C., et al.** Human Herpesvirus 6 and 7 în Febrile Status Epilepticus: The FEBSTAT study. *Epilepsia*, 2012; 53: 1481-1488.
45. **Kondo K., Nagafuji H., Hata A., Tomomori C., Yamanishi K.** Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis*, 1993; 167: 197-200.
46. **Suga S., Yoshikawa T., Asano Y., et al.** Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann Neurol*, 1993; 33: 597-603.
47. **Yoshikawa T., Nakashima T., Suga S., et al.** Human herpesvirus-6 DNA în cerebrospinal fluid of a child with exanthem subitum and meningoencephalitis. *Pediatrics*, 1992; 89: 888-890.
48. **Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A., Cermelli C., Cassiani Ingoni R., Vortmeyer A., Heiss J.D., Cogen P., Gaillard W.D., S. Sato S., Theodore W.H., Jacobson S.** Detection of human herpesvirus-6 în mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology*, 2003; 61: 1405-1411.
49. **Fotheringham J., Donati D., Akhyani N., et al.** Detection of human herpesvirus-6B DNA and antigen în primary astrocyte cultures from mesial temporal lobe epilepsy brain resections. *PLoS Med*, 2007; 4: e180.

50. Neuzil K.M., Zhu Y., Griffin M.R., et al. Burden of Interpandemic Influenza in Children Younger than 5 Years: A 25-Year Prospective Study. *J Infect Dis*, 2002; 185: 147-152.
51. Müller-Pebbody B., Edmunds W., Zambon M., Gay N., Crowcroft N. Contribution of RSV to bronchiolitis and pneumonia-associated hospitalizations in English children, April 1995-March 1998. *Epidemiol Infect*, 2002; 129: 99-106.
52. Kimpen J. Management of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infect Dis*, 2001; 14: 323-328.
53. Meury S., Zeller S., Heininger U. Comparison of clinical characteristics of influenza and respiratory syncytial virus infection in hospitalised children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 2004; 163: 359-363.
54. Wilkesmann A., Ammann R.A., Schildgen O., et al. DSM RSV Ped Study Group. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*, 2007; 26: 485-491.
55. Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J., et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999; 354: 541-545.
56. Chiu S.S., Tse C.Y.C., Lau Y.L., Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics*, 2001; 108: 1004-1005.
57. Chung B., Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child*, 2007; 92: 589-593.
58. Kawada J.I., Kimura H., Ito Y., et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis*, 2003; 188: 690-698.
59. van Zeijl J.H., Mullaart R.A., Borm G.F., Galama J.M. Recurrence of febrile seizures in the respiratory season is associated with influenza A. *J Pediatr*, 2004; 145: 800-805.
60. Brocklebank J.T., Court S.D.M., McQuillin J., Gardner R.S. Influenza-A infection in children. *Lancet*, 1972; 2: 497-500.
61. Kho N., Kerrigan J.F., Tong T., Browne R., Knilians J. Respiratory Syncytial Virus Infection and Neurologic Abnormalities: Retrospective Cohort Study. *J Child Neurol*, 2004; 19: 859-864.
62. Sweetman L.L., Ng Y.T., Butler I.J., Bodensteiner J.B. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol*, 2005; 32: 307-310.
63. Teach S.J., Geil P.A. Incidence of bacteremia, urinary tract infections, and unsuspected bacterial meningitis in children with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care*, 1999; 15: 9-12.
64. Trainor J.L., Hampers L.C., Krug S.E., Listerick R. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med*, 2001; 8: 781-787.
65. Shah S.S., Alpern E.R., Zwerling L., Reid J.R., McGowan K.L., Bell L.M. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002; 156: 469-472.
66. Donald W.D., Winkler C.H. Jr, Barger L.M. Jr. The occurrence of convulsions in children with Shigella Gastroenteritis. *J Pediatr*, 1956; 48: 323-327.
67. Khan W.A., Dhar U., Salam M.A., Griffiths J.K., Rand W., Bennish M.L. Central nervous system manifestations of childhood shigellosis: prevalence, risk factors, and outcome. *Pediatrics*, 1999; 103: E18.
68. Hirtz D.G., Nelson K.B., Ellenberg J.H. Seizures following childhood immunizations. *J Pediatr*, 1983; 102: 14-18.
69. Barlow W.E., C.D.C and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med*, 2001; 345: 656-661.
70. Griffin M.R., Ray W.A., Mortimer E.A., Fenichel G.M., Schaffner W. Risk of seizures after measles-mumps-rubella immunization. *Pediatrics*, 1991; 88: 881-885.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Update: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding use of CSL seasonal influenza vaccine (Afluria) in the United States during 2010-11. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010; 59: 989-992.
72. Vestergaard M., Hviid A., Madsen K.M., et al. MMR vaccination and febrile seizures: Evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA*, 2004; 292: 351-357.
73. McIntosh A.M., McMahon J., Dibbens L.M., et al. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurol*, 2010; 9: 592-598.
74. Berkovic S.F., Harkin L., McMahon J.M., et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol*, 2006; 5: 488-492.
75. Feenstra B., Pasternak B., Geller F., et al. Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet*, 2014; 46: 1274-1282.
76. Eckhaus J., Lawrence K.M., Helbig I., et al. Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes: a twin study. *Epilepsy Res*, 2013; 105: 103-109.
77. Millichap J.G. Studies in febrile seizures. I. Height of body temperature as a measure of the febrile seizure threshold. *Pediatrics*, 1959; 23: 76-85.
78. Millichap J.G. Studies in febrile seizures. II. Febrile seizures and the balance of water and electrolytes. *Neurology*, 1960; 10: 312-322.
79. 7Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Sit web: <http://www.omim.org>
80. Scheffer I.E., Berkovic S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*, 1997; 120: 479-490.
81. Singh R., Scheffer I.E., Crossland K., Berkovic S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*, 1999; 45: 75-81.
82. Wallace R.H., Wang D.W., Singh R., et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na(+)-channel beta-1 subunit gene SCN1B. *Nature Genet*, 1998; 19: 366-370.
83. Harkin L.A., McMahon J.M., Iona X., et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*, 2007; 130: 843-852.
84. Claes L., Del-Favero J., Ceulemans B., Lagae L., Van Broeckhoven C., De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*, 2001; 68: 1327-1332.
85. Singh N.A., Pappas C., Dahle E.J., et al. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet*, 2009; 5: e1000649.
86. Kasperaviciute D., Catarino C.B., Matarin M., et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain*, 2013; 136 (Pt 10): 3140-3150.
87. Zubiel M., Wendorff J., Zeman K., Tosik M. Disorders of specific humoral immunological response in children with febrile seizures. *Neurol Neurochir Pol*, 2004; 38 (1 Suppl 1): S39-44.
88. Montelli T.C., Soares A.M., Parise-Fortes M.R., Rezakallah-Iwasso M.T., Padula N.M., Peraçoli M.T. Alterations of cell-mediated immune response in children with febrile seizures. *Arq Neuropsiquiatr*, 1997; 55: 193-198.
89. Helminen M., Vesikari T. Increased interleukin-1 (IL-1) production from LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 79: 810-816.
90. Nur B.G., Sahinturk D., Coskun M., Duman O., Yavuzer U., Haspolat S. Single nucleotide polymorphism and production of IL-1 β and IL-10 cytokines in febrile seizures. *Neuropediatrics*, 43: 194-200.
91. Matsuo M., Sasaki K., Ichimaru T., Nakazato S., Hamasaki Y. Increased IL-1beta production from dsRNA-stimulated leukocytes in febrile seizures. *Pediatr Neurol*, 2006; 35: 102-106.
92. Virta M., Hurme M., Helminen M. Increased frequency of interleukin-1beta (-511) allele 2 in febrile seizures. *Pediatr Neurol*, 2002; 26: 192-195.
93. Kanemoto K., Kawasaki J., Yuasa S., et al. Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia*, 2003; 44: 796-799.
94. Kanemoto K., Kawasaki J., Miyamoto T., Obayashi H., Nichimura M. Interleukin (IL) 1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2000; 47: 571-574.
95. Pociot F., Molvig J., Wogensen L., Worsaae H., Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest*, 1992; 22: 396-402.
96. Tutuncuoglu S., Kutukculer N., Kepe L., Coker C., Berdeli A., Tekgul H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int*, 2001; 43: 235-239.

97. **Lahat E., Livne M., Barr J., Katz Y.** Interleukin-1beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr Neurol*, 1997; 17: 34–36.
98. **Cartmell T., Luheshi G.N., Rothwell N.J.** Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat. *J Physiol*, 1999; 518 (Pt 2): 585–594.
99. **Dube C., Vezzani A., Behrens M., Bartfai T., Baram T.Z.** Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol*, 2005; 57: 152–155.
100. **Heida J.G., Pittman Q.J.** Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat. *Epilepsia*, 2005; 46: 1906–1913.
101. **Virta M., Hurme M., Helminen M.** Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia*, 2002; 43: 920–923.
102. **Peltola J., Keranen T., Rainesalo S., Hurme M.** Polymorphism of the interleukin-1 gene complex in localization-related epilepsy. *Ann Neurol*, 2001; 50: 275–276.
103. **Tsai F.J., Hsieh Y.Y., Chang C.C., Lin C.C., Tsai C.H.** Polymorphisms for interleukin 1 beta exon 5 and interleukin 1 receptor antagonist in Taiwanese children with febrile convulsions. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002; 156: 545–548.
104. **Serdaroglu G., Alpman A., Tosun A., et al.** Febrile seizures: interleukin 1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. *Pediatr Neurol*, 2009; 40: 113–116.
105. **Straussberg R., Amir J., Harel L., Punskey I., Bessler H.** Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with febrile convulsions. *Pediatr Neurol*, 2001; 24: 49–53.
106. **Masuyama T., Matsuo M., Ichimaru T., Ishii K., Tsuchiya K.** Possible contribution of interferon-alpha to febrile seizures in influenza. *Pediatr Neurol*, 2002; 27: 289–292.
107. **Ganesh R., Janakiraman L.** Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin Pediatr (Phila)*, 2008; 47: 164–166.
108. **Hartfield D.S., Tan J., Yager J.Y., et al.** The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr (Phila)*, 2009; 48: 420–426.
109. **Schuchmann S., Hauck S., Henning S., et al.** Respiratory alkalosis in children with febrile seizures. *Epilepsia*, 2011; 52: 1949–1955.
110. **Schwartzkroin P.A.** Role of the hippocampus in epilepsy. *Hippocampus*, 1994; 4: 239–242.
111. **Viviani B., Bartesaghi S., Gardoni F., et al.** Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci*, 2003; 23: 8692–8700.
112. **Wang S., Cheng Q., Malik S., Yang J.** Interleukin-1beta inhibits gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000; 292: 497–504.
113. **Rothwell N.J., Hopkins S.J.** Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci*, 1995; 18: 130–136.
114. **Luk W.P., Zhang Y., White T.D., et al.** Adenosine: a mediator of interleukin-1beta-induced hippocampal synaptic inhibition. *J Neurosci*, 1999; 19: 4238–4244.
115. **Wilkinson M.F., Horn T.F., Kasting N.W., Pittman Q.J.** Central interleukin-1 beta stimulation of vasopressin release into the rat brain: activation of an antipyretic pathway. *J Physiol*, 1994; 481 (Pt 3): 641–646.
116. **Landgraf R., Neumann I., Holsboer F., Pittman Q.J.** Interleukin-1 beta stimulates both central and peripheral release of vasopressin and oxytocin in the rat. *Eur J Neurosci*, 1995; 7: 592–598.