

Alja Kavčič¹, Zvonka Rener Primec²

Vročinski krči – diagnostična priporočila in pomembne diferencialne diagnoze

Febrile Seizures – Diagnostic Guidelines and Significant Differential Diagnoses

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vročinski krči, pediatrična nevrologija, diagnostična obravnava, epilepsija, hipokampalna skleroza, Dravetin sindrom, elektroencefalogram

Vročinski krči so najpogostejša oblika krčev v otroštvu. Večina vročinskih krčev je enostavnih, kot kompleksne pa opredelimo tiste, ki imajo žariščne značilnosti, so dolgo trajajoči in/ali se ponovijo večkrat znotraj istega bolezenskega procesa. Tveganje za pojav vročinskih krčev in ponavljajoče epizode naj bi bilo pogojeno z več dejavniki, med katerimi je najpomembnejša genetska nagnjenost. V večini primerov so vročinski krči benigni, vendar obstajajo izjeme, ki ne smejo biti spregledane. Prispevek povzema smernice obravnave vročinskih krčev. Omenjeno je tudi tveganje za razvoj epilepsije in povezava s hipokampalno sklerozo pri otrocih s kompleksnimi vročinskimi krči. Posebna pozornost je usmerjena v poznavanje klinične slike in meril za enostavne vročinske krče in razlikovanje teh od resnejših nevroloških stanj, kot so Dravetin sindrom in druge epileptične encefalopatije. Članek govori tudi o pomenu in smiselnosti dodatnih diagnostičnih postopkov. Na koncu so podana ključna priporočila za akutno obravnavo otroka z vročinskimi krči.

ABSTRACT

KEY WORDS: febrile seizures, pediatric neurology, diagnostic assessment, epilepsy, hippocampal sclerosis, Dravet syndrome, electroencephalogram

Febrile seizures are the most frequent form of seizures in childhood. The majority of febrile seizures are classified as simple, while febrile seizures with focal onset, prolonged duration, and/or those that occur more than once within the same febrile illness are considered complex. Susceptibility to the first febrile seizure and recurrence of febrile seizures is supposed to be multifactorial, with genetic predisposition being a crucial risk factor. In the majority of cases, the nature of a febrile seizure is benign – however, there are some exceptions that require special attention and should not be overlooked. This article outlines the guidelines regarding the evaluation and diagnostics of febrile seizures. It discusses the risk for epilepsy, and association with hippocampal sclerosis in patients with febrile seizures, as well as the importance of differentiating febrile seizures from more severe neurological disorders, such as Dravet syndrome and other possible underlying epileptic encephalopathies. The article explains when additional diagnostic assessment should be considered. Finally, key recommendations for the acute management of a child with febrile seizures are proposed.

¹ Alja Kavčič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Izr. prof. dr. Zvonka Rener Primec, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; zvonka.rener@mf.uni-lj.si

UVOD

Vročinski krči (VK) ali febrilne konvulzije so nenadna prehodna motnja delovanja možganov pri otroku z vročino, ki se izrazi kot izguba zavesti z raznolikimi motoričnimi pojavi (1). VK so najpogostejši vzrok krčev v otroštvu in najpogostejše urgentno stanje v otroški nevrologiji, s prevalenco 2–5 % (2, 3). Običajno se pojavljajo v času od šestega meseca do petega leta starosti z najvišjo incidenco okoli drugega leta starosti (4–6, 8). Kot VK opredelimo krče pri sicer zdravem otroku brez znanih nevroloških obolenj ob povišani telesni temperaturi (nad 38 °C). Diagnozo VK lahko postavimo, kadar se krči pojavijo ob akutni okužbi, ki ne zajema osrednjega živčevja (OŽ), prav tako morajo biti izključeni vsi ostali vzroki motnje OŽ (npr. elektrolitsko neravnovesje ali presnovne bolezni) (9). Ob tem ni nujno, da ima otrok temperaturo zvišano neposredno ob krčih; do porasta temperature lahko pride šele po epizodi.

Namen prispevka je osvežitev priporočil za obravnavo otroka z VK in opis pomembnih diferencialnih diagnoz.

RAZVRSTITEV VROČINSKIH KRČEV

Glede na klinične značilnosti dogodka ločimo enostavne in kompleksne VK (4).

Enostavni VK so najpogostejši in jih prepoznamo po naslednjih značilnostih (4):

- generalizirana oblika napada (generalizirani tonično-klonični krči; redkeje generalizirani napad z motnjo zavesti in ohlapnostjo),
- trajanje, krajše od 15 minut, in
- odsotnost ponovitve v naslednjih 24 urah.

Kompleksni VK (30–35 % primerov VK je kompleksnih) imajo eno ali več naštetih značilnosti (4):

- fokalni (žariščni) napad s sekundarno generalizacijo ali brez nje,
- trajanje, daljše od 15 minut, in

- ponovitev znotraj istega bolezenskega procesa.

Vročinski epileptični status, ki se pojavi v 5 % primerov VK, je podskupina kompleksnih VK, zanj pa je značilno trajanje, daljše od 30 minut (4).

Kadar se VK ponavljajo po šestem letu starosti, gre lahko za vročinske krče plus (VK+), ki vedno prenehajo v obdobju adolescence, ali pa za genetsko epilepsijo z VK+ (angl. *genetic epilepsy with febrile seizures plus*, GEFS+). Pri opredelitvi posameznega fenotipa nam lahko pomaga družinska anamneza o primerih VK+ in/ali GEFS+ pri ostalih družinskih članih. GEFS+ predstavlja epileptični sindrom s spektrom značilnih, vendar raznolikih vrst napadov – najprej ima otrok ponavljajoče epizode VK, ki jim kasneje sledijo generalizirani in redkeje fokalni napadi v afebrilnem stanju (10).

ETIOLOGIJA VROČINSKIH KRČEV

K nastanku VK prispeva prepletanje genetskih in okoljskih dejavnikov. Genetska nagnjenost k VK je že dolgo znana, saj se pogosteje pojavljajo znotraj posameznih družin. Tveganje za VK naraste z 1 : 30 (tveganje v populaciji) na 1 : 5 (tveganje v družinah, v katerih ima VK eden od sorojencev) oz. na 1 : 3 (v družinah, v katerih so oba starša in vsi otrokovi sorojenci imeli VK), medtem ko je pri enojajčnih dvojčkih tveganje kar 1 : 1,4 (11). Patofiziološki mehanizem nastanka VK še ni povsem pojasnjen. Ena od teorij je, da virusne okužbe prispevajo k nastanku VK na dva načina – z dvigom temperature preko individualnega konvulzivnega praga in z abnormalnim odzivom imunskega sistema posameznika na okužbo (12). Glede na že dolgo znano družinsko nagnjenost k VK gre najverjetneje za poligenško dedovanje z različno izraznostjo. Identificirali so že več genskih lokusov, povezanih z VK, ki so imenovani FEB (angl. *febrile convulsions*) 1 do FEB11. Med njimi je večina

genov s področja imunskega sistema, predvsem tistih, ki nosijo zapis za proznetne citokine (13).

Najbolj raziskane so mutacije genov, ki zapisujejo napetostno odvisne natrijeve ionske kanalčke (angl. *sodium voltage-gated channel*, SCN) oz. njihove podenote $\alpha 1$, $\alpha 2$ in $\beta 1$ (SCN1A, SCN2A in SCN1B). Te mutacije so vzrok za širok spekter kliničnih fenotipov – od preprostih VK z napadi generaliziranih tonično-kloničnih krčev do hudih oblik epilepsij s polimorfnimi oblikami napadov (mednje spada tudi Dravetin sindrom, pri katerem mutacija ali delecija SCN1A praviloma nastane *de novo*) (13–18). Prav tako so pri VK opisane mutacije v genih za γ -aminobutanojsko kislino (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA), ki je glavni inhibitorni živčni prenašalec OŽ, npr. mutacija v genu za $\gamma 2$ -podenoto receptorja za GABA ter mutacija v genu za δ -podenoto receptorja za GABA (18, 19).

Vpliv okoljskih dejavnikov na VK je slabše raziskan. Nekatere raziskave so ugotavljale večje tveganje za VK pri nedonošenčkih in pri otrocih z nizko porodno težo, prav tako je pomembna tudi izpostavljenost okužbam, saj je pojavnost VK dokazano višja pri otrocih, ki hodijo v vrtec (20). VK se največkrat pojavljajo ob virusnih okužbah; v 90 % primerov je vzrok zanje virusna okužba zgornjih dihal, najpogostejši povzročitelji VK pa so virus influence tipa A, virusi parainfluence, rotavirusi in adenovirusi (5).

OBRAVNAVA OTROKA Z VROČINSKIMI KRČI

Ob epizodi VK je pomembna natančna anamneza: opis in trajanje napada, čas pojava povišane telesne temperature, prisotnost/odsotnost simptomov ali znakov okužbe OŽ, izključevanje poškodbe glave in epidemiološka anamneza (4, 21). Sledi natančen klinični pregled, s katerim opredelimo mesto okužbe in izključimo okužbo OŽ.

Biokemijske preiskave krvi v obravnavi enostavnih VK so bile v smernicah Ameriške akademije za pediatrijo (AAP) iz leta 1996 odsvetovane in te smernice veljajo še danes (8, 22). Izjema je vročinski epileptični status, kjer je treba preveriti raven krvnega sladkorja in elektrolitov, saj lahko pride do neravnovesij, ki so posledica samega dogodka. Preiskave krvi so priporočljive tudi v primerih VK, ko je otrok na videz močno splošno oslabel, kaže znake dehidracije in/ali ima podaljšano motnjo zavesti (23, 24).

Lumbalna punkcija (LP) glede na smernice AAP iz leta 2011 ne bi smela biti rutinska preiskava pri otrocih z enostavnimi VK, ki so po prenehanju krča klinično neprizadeti (8). Kimia in sodelavci so v svoji raziskavi opredeljevali pogostost bakterijskega meningitisa pri otrocih z VK, starih od 6 do 18 mesecev, in pokazali nizko pojavnost pozitivnih bakterijskih kultur iz odvzetih vzorcev likvorja (25). Kljub temu da se je pojavnost bakterijskega meningitisa zaradi precepljenosti otrok v razvitem svetu v zadnjem desetletju močno zmanjšala (tveganje 0,2 % pri otrocih s prvim enostavnim VK in 0,6 % pri otrocih s kompleksnim VK), mora biti okužba OŽ vedno ena izmed vodilnih diferencialnih diagnoz pri otroku z VK. Ob utemeljenem sumu je potrebna takojšnja LP.

Pri otroku s povišano temperaturo in krči je LP priporočljiva v naslednjih primerih (8, 24, 26, 27):

- motnja zavesti, daljša od 30 minut (v to kategorijo sodi tudi vročinski epileptični status),
- prisotnost katerihkoli znakov okužbe OŽ (meningitisni znaki, napeta fontanela, fotofobija, žariščni nevrološki izpadi),
- znana bolezen imunskega sistema,
- otrok na antibiotičnem zdravljenju,
- otrok starosti od šestih mesecev do enega leta, ki ni bil cepljen proti *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* tipa B oz. za katerega podatkov o cepljenju nimamo ali

- kompleksni VK pri vsakem otroku do enega leta starosti in pri otroku do 18 mesecev starosti, ki je močno splošno prizadet oz. imamo zanj anamnestične podatke o razdražljivosti, neješčnosti in/ali zaspanosti.

Kot pri vseh diagnostičnih postopkih se je o smiselnosti preiskave treba odločiti individualno glede na klinično sliko otroka (26). Ne nazadnje je pomembna tudi klinična izkušnost zdravnika. Zavedati se je treba, da je klinična slika okužbe OŽ pri otrocih, mlajših od 18 mesecev, lahko zabrisana ali neznačilna, zato je pri obravnavi te podskupine potrebna posebna pozornost.

Pomemben korak v pristopu k vrednotenju VK je opredelitev, za kateri tip napada gre – enostavni ali kompleksni. Enostavni VK naj bi imeli zanemarljivo pojavnost sovpadanja s kasnejšim pojavom epilepsije, zato so v pediatrični stroki opredeljeni kot nenevarni. Tako je po smernicah AAP uporaba kakršnihkoli diagnostičnih postopkov pri otrocih z enostavnimi VK odsvetovana (3). Kompleksne VK so pretekle raziskave povezovale z večjo pojavnostjo sovpadanja s kasnejšo epilepsijo. Nekateri avtorji so opisovali večje tveganje za pojav epilepsije pri VK z več kot eno kompleksno lastnostjo, nižjo telesno temperaturo ob napadu in epilepsijo v družinski anamnezi (23, 28).

Kadar se pri otroku pojavijo VK že pred šestim mesecem starosti, je potrebna previdnost, saj gre lahko za sicer redko obliko zgodnje epilepsije, ki ima težak potek in slabo prognozo. Za klinično sliko zgodnjih VK se lahko skriva Dravetin sindrom. Dravetin sindrom je redka oblika genetske epilepsije, ki se začne izražati v prvem letu življenja pri predhodno zdravem otroku, najprej s febrilnimi, nato pa z afebrilnimi krči. Značilna je kombinacija več vrst napadov, ki se stopnjujejo v drugem in tretjem letu življenja (med najpogostejšimi so mioklonični napadi in parcialni napadi), pogosti so tudi epileptični statusi (29).

Običajno so napadi neodzivni ali slabo odzivni na zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili. V poteku bolezni pride do zaostanka na področju kognitivnega in gibalnega razvoja, kar postane očitno v drugem letu življenja. Elektroencefalogram (EEG) je lahko sprva normalen. Prisotnost patogene mutacije SCN1A, ki jo ima 75 % bolnikov z Dravetinim sindromom, je v pomoč pri postavitvi diagnoze, zlasti pri neznačilnih oblikah Dravetina sindroma (16, 30). Vedeti je treba, da so lahko mutacije SCN1A prisotne tudi pri posameznikih, ki nimajo Dravetina sindroma, saj so bile najdene pri bolnikih z VK, VK+ ter pri nekaterih drugih vrstah epilepsij. Dravetin sindrom je klinična diagnoza, ki jo je pri nekaterih bolnikih relativno lahko postaviti, pri mejnih oblikah sindroma (epilepsija z manj neugodnim potekom in majhen zaostanek v razvoju) pa zahteva precej kliničnih izkušenj (30).

Poleg Dravetina sindroma, ki predstavlja eno najtežjih vrst epilepsij, ki se začnejo z VK, so z VK lahko povezane še druge vrste genetskih epilepsij zgodnjega otroštva: sindrom Panayiotopoulos (VK se pojavljajo v 20 %), rolandična epilepsija s centrotemporalnimi trni (VK v 10–20 %) in sindrom otroških absenc (VK v 20 %) (1).

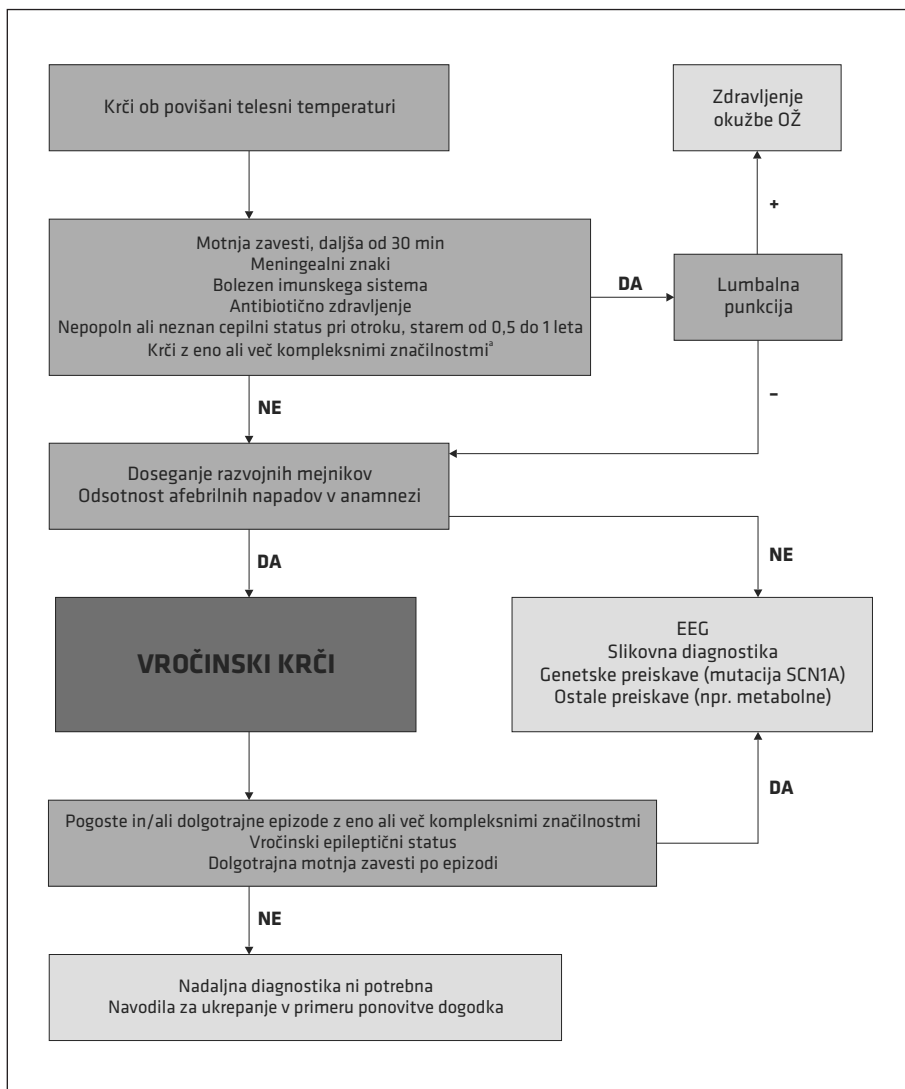
Pri obravnavi otroka z VK je pomembno, da se z anamnezo in pregledom izključi morebitno pridruženo nevrološko patologijo. Otroci, ki zaostajajo v razvoju in ne dosega starosti primernih gibalnih ali kognitivnih mejnikov oz. je v preteklosti imel epizode z nevrološko simptomatiko v afebrilnem stanju, potrebuje nadaljnjo diagnostično obravnavo ne glede na vrsto VK.

Preiskava z elektroencefalogramom

Največjo dilemo pri obravnavi VK predstavlja smiselnost uporabe EEG. V preteklosti se je že veliko raziskav ukvarjalo s tem vprašanjem, vendar jasen odgovor še ni znan. Če so mnenja glede obravnave bolnikov z enostavnimi VK enotna, je stanje

povsem drugačno v primeru kompleksnih VK, saj so si dokazi glede napovedne vrednosti patološkega EEG za razvoj epilepsije nasprotujoči. Nekateri avtorji so opisovali pomembno povezavo med patološkim EEG in kasnejšo epilepsijo, drugi pa so uporabnost metode v svojih raziskavah zavrnil

zaradi nizke pozitivne napovedne vrednosti (28, 31–35, 52). Trenutno se tudi smerice pri otrocih s kompleksnimi VK vedno bolj nagibajo v smer omejevanja rabe EEG. Določeni avtorji še vedno priporočajo uporabo EEG v primerih VK, ki imajo več kot eno kompleksno lastnost, saj naj bi bila ta



Slika 1. Priporočen diagnostični pristop k otroku s povišano telesno temperaturo in krči (7, 24–29, 35, 37–43). OŽ – osrednje živčevje, EEG – elektroencefalogram, SCN1A – α 1-podenota natrijevega napetostno odvisnega kanalčka (angl. *sodium voltage-gated channel alpha subunit 1*).

^a Vsi otroci, mlajši od enega leta, in otroci, mlajši od 18 mesecev, ki so močno splošno prizadeti oz. otroci z anamnestičnimi podatki o razdražljivosti, neješčnosti in/ali zaspanosti.

skupina otrok bolj ogrožena za razvoj epilepsije v prihodnosti (36).

Čas izvedbe preiskave EEG je pomemben dejavnik, saj je bilo dokazano, da ima kar tretjina bolnikov znotraj enega tedna po kompleksnih VK prisotne spremembe v EEG (37, 38). Snemanje EEG v prvih 24 urah po dogodku se pogosto kaže z generaliziranim upočasjenim ritmom, ki je v primeru vročinskega epileptičnega statusa prisoten še dlje, do enega tedna po dogodku (7, 39).

Diagnoza epilepsije je vedno klinična, EEG pa nam je v pomoč pri potrditvi oz. opredelitvi vrste epilepsije. Normalen EEG ne ovzrže diagnoze in patološki EEG je ne potrди, če ni prisotne klinične slike epileptičnih napadov. EEG ima pri obravnavi otrok z VK torej omejeno diagnostično vrednost, ne glede na prevladujoči tip konvulzij. Uporaba EEG je smiselna v primeru pogostih in dolgotrajnih VK pri otrocih z zaostankom v razvoju ali znanimi pridruženimi afebrilnimi napadi (26–28, 40). V teh primerih je EEG namenjen natančnejši opredelitvi morebitne že obstoječe epileptične aktivnosti (23, 40).

Slikovna diagnostika

Smernice glede urgentne slikovne diagnostike pri obravnavi bolnikov z VK so poenotene, in sicer urgentno slikovno diagnostiko odsvetujejo (8, 23, 24, 26, 27). V zadnjem času je bilo objavljenih več raziskav, ki so se ukvarjale s pomenom slikovne diagnostike pri skupini otrok z vročinskim epileptičnim statusom. Z raziskavo vročinskega epileptičnega statusa FEBSTAT (Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood), ki je potekala več let in je vključevala 226 otrok, starih od enega meseca do šestih let, z vročinskim epileptičnim statusom, so raziskovalci ugotovili, da obstaja povezava med vročinskim epileptičnim statusom in kasnejšim razvojem hipokampalne skleroze. MRI je nekaj dni po dogodku pri 10 % otrok pokazal znake akutne poškodbe hipokampusa, po

enem letu pa je bila pri polovici teh otrok vidna hipokampalna skleroza ali zmanjšana prostornina hipokampusa. Tudi pri posameznikih, pri katerih je bil MRI v akutni fazi brez vidne patologije, je bilo po enem letu opaziti enostransko ali obojestransko zmanjšanje prostornine hipokampusa (41). Takanashi in sodelavci so pri nekaterih otrocih z vročinskim epileptičnim statusom opisovali razvoj encefalopatije. V prvih dveh dneh je bil MRI pri teh bolnikih normalen, 3–9 dni po dogodku pa se je razvil subkortikalni edem bele možganovine, ki se je počasi razrešil 9–25 dni po dogodku, ostala pa je atrofija bele možganovine. Glede na rezultate teh raziskav bi bil MRI priporočljiva preiskava pri bolnikih z vročinskim epileptičnim statusom, ki imajo znotraj enega tedna po vročinskem statusu prisotno motnjo zavesti in/ali sekundarne napade (42). MRI je priporočen tudi pri vseh bolnikih z razvojnim zaostankom in odstopanji v nevrološkem pregledu (23, 26).

Obravnavo otroka z VK ob in po akutnem dogodku ponazarja slika 1.

ZDRAVLJENJE OTROKA Z VROČINSKIMI KRČI **Preventivna uporaba antipiretikov in protiepileptičnih zdravil pri otroku z vročinskimi krči**

Številne raziskave so v preteklosti preiskovale učinkovitost preventivne uporabe antipiretikov ob znakih akutne okužbe pri otrocih z znanimi VK (44–46). Vse so opisovale enako verjetnost za ponovitev VK v skupini otrok, ki so prejeli antipiretike, in skupini otrok, ki niso prejeli zdravil. Glede na ugotovitve teh raziskav trenutne smernice preventivno uporabo antipiretikov odsvetujejo, saj ti ne znižajo tveganja za ponovitev VK.

Preventivno zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili sicer lahko zmanjša verjetnost ponovitev VK, vendar neželeni učinki tovrstnega zdravljenja presegajo koristnost uporabe, zlasti ker uporaba protiepi-

leptičnih zdravil ne zmanjša tveganja za kasnejšo epilepsijo.

Pri enostavnih VK so smernice glede uporabe protiepileptičnih zdravil enotne in jo odsvetujejo (2, 47). Tudi pri kompleksnih VK je večina strokovnjakov zadržana glede uporabe protiepileptičnih zdravil (26, 50). Dve tretjini otrok z VK namreč nimata ponovnih epizod, zato bi bilo rutinsko preventivno zdravljenje nesmiselno (48). Natsume in sodelavci so v svojih smernicah iz leta 2017 zapisali, da bi bila intermitentna uporaba diazepama ob vročinskih stanjih upravičena le pri otrocih s ponavljajočimi VK, predvsem ob pogostih epileptičnih statusih, medtem ko pri vseh drugih oblikah VK zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili zaradi neučinkovitosti in neželenih učinkov odsvetujejo (24).

Zdravilo izbora pri otroku z vročinskimi krči

Zdravilo izbora pri otrocih z vročinskimi krči sta rektalni diazepam (5 mg za otroke s telesno težo pod 13 kg in 10 mg za otroke s telesno težo nad 13 kg) ali bukalni midazolam (0,3 mg/kg za otroke s telesno težo pod 20 kg in 0,2 mg/kg za otroke s telesno težo nad 20 kg; največji dovoljeni enkratni odmerek je 10 mg). Nekatere raziskave so opisovale večji učinek rektalnega diazepama ob čim hitrejšem vnosu in priporočale pričetek prekinjanja napada po dveh minutah. V primeru neuspešnega prekinjanja napadov je potrebna vzpostavitev intravenske poti in zdravljenje po protokolu za epileptični status.

NAVODILA STARŠEM OTROKU PO VROČINSKIH KRČIH

Ob zaključeni prvi obravnavi otroka z VK se je treba s starši pogovoriti in jim pojas-

niti naravo dogodka. Poudariti je treba, da v večini primerov VK niso nevarni in ne vplivajo na otrokovo zdravje in razvoj. V pediatričnih ambulantah in na spletnih straneh je dostopnih precej informacij, vendar je naloga zdravnika in medicinske sestre, da starše poučita o pravilnem vnosu zdravila za prekinitev napada (48, 49, 51).

Staršem svetujemo, kako ravnati v primeru ponovnih epizod (4, 26, 49, 50):

- Otroka med napadom zavarujte.
- Ne poskušajte ga omejevati ali mu česar koli dajati v usta (v primeru uporabe bukalnega midazolama natančno sledite navodilu za uporabo, ki ste ga prejeli ob izdaji zdravila).
- Ko je napada konec, preverite dihalno pot in namestite otroka v bočni položaj.
- Otrok bo po napadu lahko zaspan še približno eno uro.
- V primeru, da napad traja dlje kot pet minut, pokličite nujno medicinsko pomoč.
- Otrokom, ki imajo ponavljajoče napade in predpisano zdravilo za prekinitev napadov, je treba dati zdravilo, če tonično-klonični krči ne prenehajo v dveh do treh minutah.

ZAKLJUČEK

VK so zaradi svoje pogostosti običajno deležni rutinske obravnave. Pojavnost kasnejše epilepsije pri otrocih z VK je nizka, poleg tega imajo otroci z VK večinoma normalen kognitivni razvoj. Kljub temu je pri vsakem otroku s povišano telesno temperaturo in nevrološko simptomatiko nujno izključevanje okužbe OŽ. Dodatna obravnavna je smiselna pri otrocih, ki imajo pogoste, ponavljajoče se in dolgotrajne VK ter zaostanek v razvoju, saj so VK izjemoma lahko del epileptičnega sindroma.

LITERATURA

1. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. London: John Libbey & Company Ltd; 2005. p. 159–69.
2. 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.
3. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *Br Med J*. 2007; 334 (7588): 307–11.
4. Patel N, Ram D, Swiderska N, et al. Febrile seizures. *BMJ*. 2015; 351 (8): h4240.
5. Pokorn M, Jevšnik M, Petrovec M, et al. Respiratory and enteric virus detection in children: a prospective study comparing children with febrile seizures and healthy controls. *J Child Neurol*. 2017; 32 (1): 84–93.
6. International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy: commission on epidemiology and prognosis. *Epilepsia*. 1993; 34 (4): 592–6.
7. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, et al. Recommendations for the management of »febrile seizures« ad hoc task force of LICE guidelines commission. *Epilepsia*. 2009; 50 (Suppl 1): 2–6.
8. Subcommittee on Febrile Seizures. American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011; 127 (2): 389–94.
9. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev*. 2010; 32 (1): 64–70.
10. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997; 120 (3): 479–90.
11. Tsuboi T, Endo S. Genetic studies of febrile convulsions: analysis of twin and family data. *Epilepsy Res Suppl*. 1991; 4: 119–28.
12. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2006; 35 (3): 165–72.
13. Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures. *Rev Neurosci*. 2014; 25 (1): 129–61.
14. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet*. 2000; 24 (2): 343–5.
15. Scheffer IE. Does genotype determine phenotype? Sodium channel mutations in Dravet syndrome and GEFS+. *Neurology*. 2011; 76 (7): 588–9.
16. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet*. 2009; 46 (3): 183–91.
17. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*. 2007; 130 (3): 843–52.
18. Haerian BS, Baum L, Kwan P, et al. Contribution of GABRG2 polymorphisms to risk of epilepsy and febrile seizure: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2016; 53 (8): 5457–67.
19. Dibbens LM, Feng H-J, Richards MC, et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet*. 2004; 13 (13): 1315–9.
20. Vestergaard M, Basso O, Brink Henriksen T, et al. Risk factors for febrile convulsions. *Epidemiology*. 2002; 13 (3): 282–7.
21. Bergant T. Vročinski krči. *Slov Pediatr*. 2009; 16 (1): 4–10.
22. Provisional Committee on Quality Improvement. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics*. 1996; 97 (5): 769–72.
23. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2014; 57 (9): 384–95.
24. Natsume J, Hamano S-I, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev*. 2016; 39 (1): 2–9.
25. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, et al. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics*. 2009; 123 (1): 6–12.
26. Whelan H, Harmelink M, Chou E, et al. Complex febrile seizures – a systematic review. *Disease-a-Month*. 2017; 63 (1): 5–23.
27. Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J Child Neurol*. 2013; 28 (6): 762–7.
28. Gradisnik P, Zagradisnik B, Palfy M, et al. Predictive value of paroxysmal EEG abnormalities for future epilepsy in focal febrile seizures. *Brain Dev*. 2015; 37 (9): 868–73.

29. Dravet syndrome [Internet]. International League Against Epilepsy (ILAE) [citirano 2017 Jun 3]. Dosegljivo na: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/dravet-overview.html>
30. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011; 52 (Suppl 2): 3–9.
31. Harini C, Nagarajan E, Kimia AA, et al. Utility of initial EEG in first complex febrile seizure. *Epilepsy Behav*. 2015; 52 (Pt A): 200–4.
32. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, et al. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev*. 2012; 34 (4): 302–7.
33. Wo SB, Lee JH, Lee YJ, et al. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain Dev*. 2013; 35 (4): 307–11.
34. Kim H, Byun SH, Kim JS, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2013; 105 (1–2): 158–63.
35. Yücel O, Aka S, Yazicioglu L, et al. Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure. *Pediatr Int*. 2004; 46 (4): 463–7.
36. Pavlidou E, Tzitziridou M, Panteliadis C. Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: long-term prospective controlled study. *J Child Neurol*. 2006; 21 (12): 1036–40.
37. Yamatogi Y, Ohtahara S. EEG in febrile convulsions. *Am J EEG Technol*. 1990; 30 (4): 267–80.
38. Camfield P, Camfield C, Gordon K, et al. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol*. 1994; 36 (10): 887–92.
39. Nordli DR, Moshé SL, Shinnar S. The role of EEG in febrile status epilepticus (FSE). *Brain Dev*. 2010; 32 (1): 37–41.
40. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*. 2000; 41 (1): 2–9.
41. Lewis DV., Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: The FEB-STAT study. *Ann Neurol*. 2014; 75 (2): 178–85.
42. Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology*. 2006; 66 (9): 1304–9.
43. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Hue V, et al. Risk of bacterial meningitis in young children with a first seizure in the context of fever: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e5270.
44. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, et al. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr*. 1993; 152 (9): 747–9.
45. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, et al. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr*. 1995; 126 (6): 991–5.
46. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, et al. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics*. 1998; 102 (5): E51.
47. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: task force report for the ILAE commission of pediatrics. *Epilepsia* 2015; 56 (8): 1185–97.
48. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2013; 54 (12): 2101–7.
49. Vročinski krči [Internet]. Ustanova za otroško nevrologijo [citirano 2017 Aug 21]. Dosegljivo na: <http://ped-nevro.pedkl.si/informacije/informacije-za-starse/vrocinski-krchi/>
50. Freljh J. Ovrednotenje različnih načinov preventivnega zdravljenja vročinskih krčev. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 1996.
51. Vročinski krči [Internet]. Zdravstveni dom Ajdovščina [citirano 2017 Aug 22]. Dosegljivo na: https://www.zd-ajdovscina.si/system/files/VROČINSKI_KRČL_1.pdf
52. Kavčič A, Renner Primec Z. Predictive value of epileptiform discharges for subsequent epilepsy after febrile seizures. *J Child Neurol*. 2018; 33 (12): 772–5.