

# Le convulsioni febbrili

PAOLA COSTA<sup>1</sup>, FEDERICO MARCHETTI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

*Venti anni fa alcuni bambini con convulsioni febbrili venivano trattati con farmaci antiepilettici per la prevenzione delle recidive. Poco conoscevamo della storia naturale e della relazione tra genetica, convulsioni febbrili e rischio di epilessia. La revisione delle conoscenze riportata chiarisce in modo definitivo l'essenzialità di un approccio diagnostico e terapeutico rivolto a informare in modo adeguato la famiglia sulla benignità dell'evento.*

**L**e convulsioni febbrili (CF) sono il disturbo neurologico più frequente nell'infanzia e, nella maggioranza dei casi, la diagnosi e l'approccio al problema sono facili.

A distanza di più di 20 anni dalla Consensus Conference degli Stati Uniti<sup>1</sup> e di circa 13 anni dalle due Consensus Conferences europee<sup>2,3</sup>, alcune delle nozioni fondamentali sono stabilmente accettate e condivise<sup>4</sup>:

- le CF sono eventi benigni che hanno nella grande maggioranza dei casi una prognosi eccellente (95%);
- le CF non causano danno cerebrale o successivo deficit intellettivo;
- il rischio di recidiva dopo la prima CF è del 30-40%;
- il rischio di epilessia successiva è del 2-4%.

La letteratura è concorde sul fatto che, mentre le crisi convulsive di breve durata (le più frequenti) non necessitano che di misure di supporto elementari, vi è necessità di trattare le crisi prolungate (> 10-15 minuti), al fine di prevenire le conseguenze di una prolungata attività epilettica<sup>2,4</sup>.

L'opzione di limitarsi al trattamento acuto della crisi in atto è oggi ampiamente condivisa, dato che appare dimostrato che né l'evoluzione neuropsichica a lungo termine né l'incidenza di

## FEBRILE SEIZURES

(Medico e Bambino 2005;24:227-234)

### Key words

Febrile seizures, Prognosis, Management, Overview

### Summary

Febrile seizures (FS) is the most common seizures in childhood (2-4%). The diagnostic evaluation of the child with a FS can be very limited or moderately comprehensive. The primary concern is always the need to exclude meningitis. Recurrences are common, but only a small minority will go to develop epilepsy. The association between FS and temporal lobe epilepsy probably results from complex interactions between several genetic and environmental factors. There are several syndrome-specific genes for febrile seizures. Prophylactic antipyretic and anticonvulsant therapies are not recommended. Use of rectal diazepam at home in case of convulsion is useful. The parents should be counselled about the benign nature of the FS.

epilessia vengono modificate da qualsiasi terapia profilattica delle CF<sup>5,6</sup>.

Tuttora, però, la letteratura non è completamente d'accordo su alcuni aspetti prognostici e terapeutici conseguenti alla diagnosi. Le disomogeneità sono dovute alla posizione dalla quale si osserva il problema – quella del pediatra di base o quella del neurologo che viene a contatto con le situazioni più impegnative ma anche meno frequenti – ma anche alla variabilità del meccanismo associato alle crisi che compaiono con la febbre. Tale meccanismo, probabilmente, non è identico nel gruppo, più numeroso, dei bambini

che presentano crisi durante la febbre come conseguenza di una suscettibilità individuale (generalmente su base genetica), nel più piccolo numero di bambini le cui crisi sono il risultato di un insulto cerebrale causato dalla febbre, e infine in quello dei bambini in cui la febbre slatentizza una epilessia che non si era ancora espressa<sup>7</sup>.

## DEFINIZIONE

La Consensus Conference del *National Institute of Health* definisce una CF "un evento dell'infanzia che insorge

abituamente tra i 3 mesi e i 5 anni, associato a febbre, ma senza segni di un'infezione intracranica o in assenza di una causa scatenante nota<sup>21</sup>.

L'*International League Against Epilepsy* definisce una CF "un evento che si verifica in un bambino dopo il primo mese di vita, associato a una malattia febbrile non determinata da un'infezione del sistema nervoso centrale (SNC), in assenza di precedenti convulsioni neonatali o di crisi non provocate e che non soddisfa i criteri per una diagnosi di crisi sintomatica acuta"<sup>22</sup>.

Entrambe le definizioni escludono le crisi con febbre che si verificano in bambini che hanno avuto precedenti crisi senza febbre, entrambe includono le crisi con febbre che insorgono in bambini che hanno avuto un precedente danno neurologico.

Le due definizioni sono piuttosto imprecise: i limiti di età considerati sono diversi e non è specificato il grado di febbre sufficiente a fare diagnosi di CF. Non vi è una definizione precisa del termine "crisi": non viene specificato che l'evento "critico" deve verificarsi per un meccanismo di tipo epilettico, mentre è noto che durante la febbre non sono rari eventi ad andamento "critico" di natura non epilettica (manifestazioni parossistiche non epilettiche).

Pertanto l'età, la febbre, la "crisi" sono gli elementi critici della definizione<sup>9</sup>.

### L'età

La maggior parte delle CF insorge tra i 6 mesi e i 3 anni. Circa il 6-15% insorge dopo i 4 anni e dopo i 6 anni le CF sono rare. Nel 90% dei casi le CF si verificano entro il terzo anno di vita, nel 50% nel secondo anno con un picco tra il 18° e il 24° mese<sup>10</sup>.

La maggior parte dei dati della letteratura quindi, indipendentemente dalla popolazione studiata, conferma la particolare specificità dell'età e la sensibilità alla febbre del cervello in via di maturazione. Il meccanismo di questa aumentata suscettibilità non è chiaro; i modelli animali suggeriscono un aumento dell'eccitabilità neuronale durante la normale maturazione cerebrale<sup>11</sup>.

### La febbre

Per fare diagnosi di CF, deve esserci una malattia febbrile o almeno vi deve essere la febbre. Secondo la definizione della Consensus Conference italiana<sup>3</sup> la febbre deve raggiungere i 38,5°C. Tuttavia, il grado di ipertermia sufficiente a fare diagnosi non trova tutti d'accordo in letteratura.

Molte CF sono il sintomo di esordio della malattia, mentre altre si presentano durante o dopo l'inizio della febbre. Non vi sono dati a conferma di una maggiore responsabilità della rapidità con cui sale la febbre rispetto al valore di temperatura massimo raggiunto<sup>12,13</sup>.

I bambini che presentano crisi con febbre relativamente bassa possono avere un rischio maggiore di recidive durante quella stessa malattia febbrile<sup>14</sup>. La somministrazione di antipiretici non riduce il rischio di ricorrenza, facendo ipotizzare che la febbre presa di per sé potrebbe non essere la causa delle crisi<sup>15-18</sup>. Studi condotti su animali suggeriscono un possibile ruolo dei pirogeni endogeni come l'interleuchina 1, la quale, influenzando l'eccitabilità neuronale, potrebbe mettere in relazione febbre e attività critica<sup>19</sup>.

Inoltre, studi preliminari su bambini sembrano confermare l'ipotesi che venga attivata la rete delle citochine<sup>20,21</sup>.

### La crisi

La CF deve possedere le caratteristiche cliniche di una crisi epilettica. Bisogna tenere presente che il bambino con CF arriva frequentemente all'osservazione a episodio critico risolto e il carattere della crisi è desunto a posteriori. Altri eventi parossistici non epilettici tra cui un rigor, una sincope, una crisi anossica riflessa, uno spasmo affettivo, una transitoria alterazione dello stato di coscienza, un'apnea, possono associarsi a qualsiasi malattia febbrile e devono essere esclusi con un'attenta anamnesi, tenendo conto che i testimoni sono spesso genitori molto spaventati, poco in grado di fornire una descrizione accurata dell'evento.

La maggioranza delle crisi dura pochi minuti. Solo nel 7,6% dei casi, nella popolazione studiata da Nelson e El-

enberg<sup>22</sup> la durata è superiore ai 15 minuti e nel 4,3% ai 30 minuti (stato di male febbrile, SMF). Tale condizione si verifica nel 4,5% dei casi al primo episodio di CF e nell'1-2% dei bambini in caso di recidiva<sup>3</sup>. Lo SMF (che è una CF complessa) costituisce il 25% di tutti gli episodi di stato di male epilettico nel bambino<sup>23</sup>.

Nel 16-19% dei casi possono verificarsi delle crisi ricorrenti (due o più) entro 24 ore dall'insorgenza del primo episodio di CF<sup>24</sup>.

Le CF vengono convenzionalmente divise in semplici e complesse.

Una CF *semplice*:

- è una crisi generalizzata tonico-clonica senza caratteristiche focali;
- ha durata inferiore ai 10 minuti e risoluzione spontanea;
- non si ripete nelle 24 ore.

Una CF *complessa* ha una o più delle seguenti caratteristiche:

- un inizio focale (4-8% dei casi);
- caratteristiche focali durante lo svolgimento della crisi;
- durata prolungata (superiore ai 10-15 minuti).

Va ricordato tuttavia che si tratta di una distinzione pragmatica, derivata da studi mirati a valutare il rischio di epilessia successiva. Allo stesso fine altri fattori anamnestici risultano importanti, in particolare, per le CF semplici:

- la presenza di un'anamnesi familiare positiva per CF;
- l'anormalità dello sviluppo psicomotorio e la presenza di una pregressa patologia del SNC.

Per le CF complesse:

- un'anamnesi familiare positiva per epilessia;
- una pregressa patologia a carico del SNC.

### INCIDENZA

L'incidenza cumulativa riportata dagli studi di popolazione dell'Europa occidentale e degli USA è del 2-5%<sup>25</sup>. Percentuali più alte sono riportate in India (5-10%), Giappone (8,8%), e Guam (14%)<sup>26</sup>. I dati provenienti dai Paesi in via di sviluppo sono limitati, poiché può essere molto difficile distinguere le CF

da crisi sintomatiche acute di malattie infettive, in particolare della malaria<sup>9</sup>. Tra il 9% e il 35% di tutte le prime CF sono complesse<sup>14,25,27</sup>.

#### FATTORI DI RISCHIO PER L'INSORGENZA DELLE CF

La CF si verifica quando un bambino che è predisposto, in età critica, ha la febbre. L'età, la febbre, la predisposizione genetica sono quindi i principali fattori di rischio.

Il fattore di rischio più consistente è la presenza di una storia familiare positiva per CF in un parente di primo grado<sup>9</sup>. Più numerosi sono i familiari affetti, più alto è il rischio. In una coorte di bambini con CF il rischio per i fratelli è del 10-45%<sup>28</sup>. Un approfondimento tra CF e genetica è riportato nel *Box 1*<sup>29-40</sup>. Un altro fattore di rischio è costituito dalla presenza di eventi patologici nella storia pre-perinatale. Questi eventi possono favorire l'occorrenza delle CF e la loro espressione clinica.

La prematurità, il ricovero in unità intensiva dopo la nascita, il ritardo dello sviluppo psicomotorio sono considerati potenziali markers di un funzionamento cerebrale non ottimale, ma le evidenze che mettono in relazione questi fattori sono discordanti, forse in rapporto al tipo di studio che può essere di comunità o basato su una popolazione ospedaliera<sup>9</sup>.

Altri studi evidenziano un rischio aumentato nell'esposizione ad alcune malattie virali quali l'herpes virus di tipo 6<sup>41</sup>.

Nel 50% dei bambini con una CF i fattori di rischio non sono noti.

#### FATTORI DI RISCHIO PER LA RICORRENZA DELLE CF

La maggior parte dei bambini con CF non avrà successive CF, ma un 1/3 di essi avrà almeno un'altra CF. È pertanto utile conoscere i fattori legati alla ricorrenza<sup>25,42-44,46,47</sup>. Il rischio di ricorrenza delle CF è costituito, in ordine di importanza, da:

- età inferiore ai 18 mesi;
- familiarità positiva per CF;

- temperatura relativamente bassa alla prima CF;
- breve intervallo fra insorgenza della febbre e CF;
- ricorrenza di CF durante lo stesso episodio febbrile.

I fattori di rischio associati alla ricorrenza delle CF sono diversi da quelli associati al rischio di sviluppare epilessia<sup>3</sup>.

L'età è il più consistente fattore di rischio di ricorrenza. Più del 50% di questo rischio si realizza nell'anno successivo al primo episodio, più del 90% entro i due anni.

Una storia familiare positiva per CF (ma non per epilessia) in un parente di primo grado è associata a un maggiore rischio di ricorrenza<sup>48-50</sup>. La ricorrenza è più probabile nei bambini in cui la prima CF si verifica con febbre relativamente bassa ed entro un'ora dall'insorgenza della febbre<sup>43,51</sup>. Il rischio di ricorrenza sembra aumentare se durante lo stesso episodio febbrile il bambino presenta più di una CF<sup>51</sup>, mentre

non pare essere diverso se la prima CF è stata semplice o complessa. Se il primo episodio è stato prolungato, anche gli episodi successivi tendono a essere prolungati<sup>14</sup>. Il rischio che la ricorrenza si presenti con uno SMF è complessivamente raro, anche se significativamente più elevato se la prima CF si è verificata entro il 18° mese, se essa è stata parziale e di lunga durata.

Per quanto costituisca una situazione di urgenza, lo SMF ha probabilmente una prognosi migliore di quanto ritenuto un tempo e - se si verifica in un bambino neurologicamente normale - non aumenta il rischio di ricorrenza o di successiva epilessia<sup>23</sup>.

La presenza di una pregressa patologia del SNC non si associa a un rischio maggiore di ricorrenza.

#### FATTORI DI RISCHIO CHE ASSOCIANO LE CF ALL'EPILESSIA

I dati epidemiologici indicano che le CF sono l'antecedente più comune-

#### Box 1 - CONVULSIONI FEBBRILI E GENETICA

La letteratura che descrive la genetica delle CF è molto ampia, in continua espansione, ed è complessa. Il rischio di avere CF è sicuramente più alto in alcune famiglie rispetto ad altre<sup>29-32</sup>.

A sostegno dell'ipotesi genetica delle CF vi sono studi che mostrano un'alta concordanza nei gemelli omozigoti piuttosto che in quelli dizigoti. Gli studi di clustering familiare indicano che vi è un rischio doppio in bambini che hanno entrambi i genitori rispetto ai bambini che hanno un genitore solo con storia di CF, tuttavia non è ancora chiaro il tipo di ereditarietà (recessiva, dominante con penetranza incompleta, poligenica) con cui esse vengono trasmesse.

Le evidenze più convincenti sulla genetica delle CF provengono dagli studi di linkage, i quali riportano linkage su numerosi cromosomi: 2q<sup>33</sup>, 5q<sup>34</sup>, 5<sup>35</sup>, 8q<sup>36</sup>, 19p<sup>37</sup> e 19q<sup>38</sup>, con linkage più forte sul cromosoma 2q, il linkage con il gene responsabile per i recettori del canale del sodio e specificamente la mutazione nella subunità alfa del primo gene dei canali del sodio (SCN1A). I linkage sul cromosoma 2q e 19q associati con il fenotipo delle GEFS+ (epilessia familiare con crisi prevalentemente, ma non solo, generalizzate, che iniziano in associazione con CF, crisi febbrili che persistono anche dopo i 6 anni di età) hanno evidenziato un coinvolgimento dei canali del sodio<sup>39,40</sup>.

Non c'è attualmente evidenza che questi stessi loci giochino un ruolo nella genesi delle "semplici" CF, quelle cioè più comunemente osservate.

Dagli studi condotti su grandi famiglie emerge un'eterogeneità genetica. Gli studi di linkage indicano l'esistenza di loci su numerosi cromosomi, ma non è stato isolato un gene per le CF. In contrasto a quanto trovato in queste famiglie, in cui il fenotipo predominante è quello delle CF, nelle famiglie in cui le CF sono più spesso associate a crisi non febbrili gli studi di genetica molecolare sono stati estremamente produttivi.

Le mutazioni genetiche trovate nelle famiglie con fenotipo GEFS+ non sono state confermate nelle famiglie in cui il fenotipo predominante è quello delle CF.

mente riconosciuto nell'epilessia del bambino. Se valutiamo retrospettivamente i bambini con crisi non febbrili, nel 13-19% dei casi hanno presentato almeno un episodio di CF. Sulla popolazione generale che ha presentato una prima CF, il 2-4% avrà almeno una crisi non provocata dalla febbre, e questo rischio è circa 4 volte maggiore di quello della popolazione che non ha avuto CF<sup>24,50,51</sup>.

Ma vanno fatte delle distinzioni. In pratica le CF semplici sono seguite da epilessia solo in circa il 2% dei casi, mentre le crisi complesse sono associate a un rischio che va dal 4% al 12%<sup>24,50</sup>. L'ampia variabilità riscontrata nelle percentuali riportate riflette la difficoltà nel differenziare anamnesticamente le crisi semplici da quelle complesse e forse anche le CF dalle crisi non febbrili.

Riassumendo, i fattori di rischio che si associano a una maggiore probabilità di sviluppare una epilessia sono:

- una pregressa patologia a carico del SNC o la presenza di alterazioni precoci dello sviluppo psicomotorio;
- un'anamnesi positiva per epilessia;
- quelle condizioni che definiscono una CF complessa.

Ognuno di questi fattori di rischio singolarmente considerato è associato a un 5% di probabilità in più di sviluppare epilessia. La presenza di tutti e tre i fattori è associata al 15% di probabilità di sviluppare epilessia<sup>4</sup>. Il numero di CF non è un predittore del rischio di epilessia<sup>24,50</sup>. Un approfondimento della relazione tra CF ed epilessia<sup>52-55</sup> e CF ed epilessia del lobo temporale<sup>56-66</sup> è riportato nei *Box 2 e 3*.

Va comunque sottolineato che l'identificazione dei fattori di rischio per epilessia non modifica l'atteggiamento pratico nei confronti dell'evento CF.

## VALUTAZIONE DEL BAMBINO CON CF

La maggior parte delle CF dura pochi minuti ed è già terminata quando il bambino arriva all'osservazione del medico. Se la crisi è ancora in atto, è probabile che lo sia da 20-30 minuti e va quindi immediatamente interrotta. Una volta terminata la crisi, è utile af-

frontare immediatamente il problema della paura dei genitori, i quali nella maggior parte dei casi hanno temuto che il bambino morisse.

Successivamente, va ipotizzata la causa della febbre. Una sola condizione deve essere temuta ed esclusa sulla base di alcuni elementi clinici e anamnestici: quella di una convulsione in corso di febbre, causata da una meningite. La prima domanda da porsi è se è indicato eseguire una puntura lombare (PL). La frequenza di meningite in un bambino con CF è attorno al 2-5%<sup>9</sup>. Di solito, la PL non è indicata in assenza di elementi clinici e una meningite è molto improbabile in un bambino che recupera uno stato di benessere a breve distanza dalla crisi. A volte nel bambino piccolo può essere difficile escludere una meningite solo sulla base della clinica.

La PL è da considerare quando ci sono:

- compromissione delle condizioni generali (irritabilità, letargia, rifiuto ad alimentarsi);
- crisi focali prolungate o ripetute;
- un qualsiasi segno clinico di meningite/encefalite;
- un prolungato disturbo della coscienza o un deficit focale post-critico;

- nel bambino piccolo, in presenza di dubbio diagnostico, per la povertà del quadro clinico.

Interrotta la crisi, rassicurati i genitori, esclusa una meningite, le cose da fare sono poche<sup>3,9</sup>.

Gli esami di laboratorio per elettroliti e glicemia non sono indicati nella maggioranza dei casi, se non in presenza di crisi con caratteristiche atipiche (subentranti, ad esempio).

L'elettroencefalogramma (EEG) è utile quando, al termine della crisi, il bambino non presenta un adeguato recupero della coscienza e nei casi in cui si verifica uno SMF. Dalla letteratura non emergono invece dati che provino l'utilità dell'EEG in relazione al tipo di crisi (semplice, complessa)<sup>67,68</sup>. Non vi è inoltre evidenza consistente che l'EEG, eseguito a distanza dalla crisi, sia utile nel predire la ricorrenza delle CF o il rischio di epilessia<sup>67</sup>.

L'EEG può essere utile quando vi sono dubbi che si sia trattato di un episodio di CF o piuttosto che ci troviamo di fronte a una crisi epilettica scatenata dalla febbre. Il sospetto è in relazione alla presenza di un concomitante danno neuropsichico o di una età "al limite" per CF.

A fronte di evidenze forti in letteratura che limitano il ricorso all'EEG a si-

### Box 2 - CONVULSIONI FEBBRILI ED EPILESSIA

Forti evidenze epidemiologiche dimostrano che le CF sono associate con successive crisi non febbrili. Gli studi retrospettivi indicano che dal 10 al 15% dei pazienti con epilessia hanno una storia di CF<sup>52,53</sup>. Nel contesto della prognosi eccellente che riguarda la grande parte delle CF, la ricerca si è rivolta a individuare quelle caratteristiche che possono predire prognosi meno favorevoli a distanza e alcuni dei fattori identificati come potenzialmente significativi potrebbero avere una componente genetica.

La suscettibilità all'epilessia successiva evidenzia una certa specificità in funzione al tipo di sindrome epilettica, la quale viene arbitrariamente divisa in tre grandi gruppi: le forme generalizzate idiopatiche (che hanno antecedenti di CF nell'11%), l'epilessia del lobo temporale (25%), le epilessie focali extratemporali (5-6%)<sup>54</sup>.

Quindi, tenendo in considerazione anche i progressi ottenuti nell'identificazione dei geni rilevanti per le sindromi epilettiche, incluse le epilessie generalizzate e le CF "plus", l'approccio attuale nella valutazione del rischio di epilessia successiva mira all'identificazioni di sindromi specifiche.

Per le epilessie generalizzate idiopatiche si riconosce una forte componente genetica.

Anche per l'epilessia temporale mesiale attualmente viene considerata una precisa - anche se debole - componente genetica. L'epilessia temporale mesiale è associata alla presenza di CF prolungate e/o focali negli studi retrospettivi<sup>55</sup>, ma stanno emergendo evidenze che dimostrano che anche questo tipo di epilessia può essere geneticamente determinato.

**Box 3 - CONVULSIONI FEBBRILI ED EPILESSIA DEL LOBO TEMPORALE**

Il rapporto tra CF ed epilessia del lobo temporale rimane un punto controverso.

Dalle osservazioni di Falconer et al.<sup>56</sup> che suggerirono un'associazione tra l'epilessia del lobo temporale e la sclerosi temporale mesiale e tra questa e la presenza di pregresse CF prolungate – ipotizzando tra di esse una relazione causale – il problema è stato affrontato da diverse prospettive.

*Studi clinici retrospettivi* hanno confermato la forte associazione, con percentuali molto più alte rispetto a quelle delle epilessie focali extratemporali. Infatti, fino al 40% degli adulti con epilessia del lobo temporale farmaco-resistente hanno una storia di CF prolungate<sup>57-59</sup>. Una forte associazione tra CF focali e prolungate ed epilessia del lobo temporale viene riportata anche in un lavoro recente di Trinka et al.<sup>55</sup>. Il limite di questi studi è costituito dalla selezione della popolazione. Essa proviene infatti da Centri per l'Epilessia di 3° livello che aggregano pazienti con epilessie focali farmaco-resistenti, le quali mostrano un'ottima risposta alla terapia chirurgica. In questi casi, il processo neuropatologico potrebbe essere attribuito alla prolungata presenza di crisi oltre che alle CF iniziali.

*Studi di RMN* hanno evidenziato sclerosi e atrofia dell'ippocampo in pazienti che hanno avuto CF prolungate durante l'infanzia. La selezione dei pazienti e il momento in cui sono stati eseguiti gli accertamenti neuroradiologici cambiano tuttavia da studio a studio, e ciò rende molto difficile la valutazione di un processo potenzialmente in evoluzione. Uno studio longitudinale in cui la RMN è stata effettuata entro le 48 successive a una CF prolungata o dopo uno stato di male epilettico febbrile, evidenzia edema dell'ippocampo<sup>60</sup>. Nel follow-up condotto su 14 bambini 4-8 mesi dopo, l'edema si era risolto; in 4 bambini che avevano presentato ancora crisi vi era un'asimmetria del volume dell'ippocampo, ma non vi erano segni di sclerosi temporale mesiale. Secondo gli Autori potrebbe essere necessario un tempo maggiore per l'evidenziarsi del quadro di sclerosi o, alternativamente, l'asimmetria potrebbe documentare il ritorno a una preesistente anomalia strutturale<sup>61</sup>. Le CF potrebbero essere considerate la causa dell'asimmetria, ma sarebbe necessario un tempo maggiore perché si evidenzia la sclerosi o, alternativamente, l'asimmetria documenterebbe l'avvenuto ritorno a una preesistente anomalia strutturale, dopo l'evento acuto che ha determinato l'edema.

Il reperto di atrofia dell'ippocampo in pazienti con pregresse CF prolungate non esprime una relazione causale e nello studio di Kuks et al.<sup>62</sup> il 64% di 107 pazienti con atrofia e sclerosi mesiale temporale non aveva una storia di CF. Un recente studio longitudinale di RMN, condotto su 329 pazienti non selezionati, con CF, non ha evidenziato alcun danno all'ippocampo e ha concluso che può non esserci relazione tra sclerosi temporale mesiale e CF<sup>63</sup>.

In *studi neuropatologici* i reperti istologici precoci suggeriscono una possibile relazione causale fra le CF prolungate e la sclerosi temporale mesiale. La displasia corticale che ha origine precoce durante la vita fetale potrebbe di per sé spiegare lo sviluppo della successiva epilessia e la sua farmaco-resistenza. Uno studio recente che riporta una casistica di 33 bambini con epilessia del lobo temporale farmaco-resistente, con e senza fattori di rischio pregressi, evidenzia una displasia corticale nel 66% dei casi, inclusi 11/15 bambini che avevano avuto CF<sup>64</sup>.

*Studi su animali* suggeriscono che CF prolungate potrebbero non essere di per sé sufficienti a causare una successiva epilessia ma, attraverso meccanismi di riorganizzazione sinaptica e di modificazione nell'espressione di geni specifici, potrebbero abbassare in modo permanente la soglia di eccitabilità la quale, a sua volta, consentirebbe l'espressione clinica di un secondo fattore di danno indipendente<sup>65</sup>.

*Studi prospettici controllati di popolazione* non confermano la frequenza dell'associazione. Si tratta però di studi difficili, per il numero di soggetti che dovrebbero coinvolgere e per il lungo follow-up che dovrebbero prevedere.

In sintesi, l'opinione attuale è che vi sia un'associazione tra CF prolungate e una preesistente lesione del lobo temporale e che ciò possa successivamente facilitare lo sviluppo di una atrofia o di una sclerosi dell'ippocampo.

I dati, pur contraddittori, desunti da studi epidemiologici, neuroradiologici e istologici riflettono le complesse interazioni tra fattori genetici e ambientali. Entrambi possono facilitare l'espressione di un'epilessia del lobo temporale. Questa suscettibilità aumentata è probabilmente multifattoriale e potrebbe coinvolgere le citochine e specificamente l'interleuchina 1. Nell'epilessia temporale associata a sclerosi dell'ippocampo è stato infatti descritto un polimorfismo nel gene interleuchina-1 beta, il quale codifica una citochina proinfiammatoria che modula neurotrasmettitori neurotossici<sup>66</sup>.

tuazioni molto specifiche, nella pratica il suo uso rimane ancora basato su indicazioni poco razionali e con informazioni pratiche a volte confondenti sia per il medico che per i genitori.

**Si è trattato di una CF, di una crisi epilettica o di un episodio parossistico non epilettico?**

Altri eventi parossistici, non epilettici, possono presentarsi durante un episodio febbrile all'età delle CF. I più

facilmente confusi con le CF sono i tremori (brividi) con stato soporoso da febbre che sale e le sincopi in corso di febbre. Si possono verificare inoltre crisi convulsive, scatenate da modificazioni metaboliche: l'ipoglicemia chetotica e più raramente la tetania rachitogena.

Gli eventi parossistici non epilettici devono essere esclusi con un'anamnesi attenta che deve chiarire la semiologia della crisi, la sua durata, i caratteri

dell'ipertermia, il periodo post-critico.

Il problema di diagnosi differenziale tra una CF e una crisi epilettica si pone di fronte a un bambino che presenta una temperatura inferiore ai 38-38,5°C, oppure in presenza di un bambino con un pregresso danno neuropsichico o con una storia di precedenti crisi convulsive afebrili. In questi casi è possibile che ci troviamo di fronte a "crisi epilettiche scatenate dalla febbre" o a "crisi epilettiche a bassa soglia febbrili".

le". Non va, d'altra parte, dimenticato che anche i bambini con danno neuropsichico possono avere episodi di CF (con una frequenza addirittura maggiore rispetto a una popolazione di controllo).

### TRATTAMENTO DELL'EPISODIO ACUTO

Il primo episodio di CF viene visto quasi sempre in Pronto Soccorso (PS) o dal pediatra di famiglia (PdF), chiamato urgentemente a domicilio. Come detto, nella stragrande maggioranza dei casi l'episodio si è già risolto e non occorre fare nulla. Dopo una breve osservazione, fondamentale per dare tutte le spiegazioni alla famiglia (*vedi dopo*), il bambino può tornare a casa nel caso sia stato visto in PS, con una presa in carico da parte del PdF.

In caso di nuovo episodio, la famiglia va informata sulla possibilità di interrompere la crisi a domicilio<sup>69</sup>. Non vi è consenso unanime su quando utilizzare il diazepam per via rettale, se immediatamente all'insorgenza della crisi o solo nell'evenienza in cui la crisi dopo un paio di minuti non si risolve<sup>2</sup>. Questa seconda opzione sembra essere ragionevole, visto che nella stragrande maggioranza dei casi la durata dell'episodio è molto breve. Il diazepam rettale è utilizzato alla dose di 0.5 mg/kg. Si utilizzano le formulazioni già pronte (*Micronoan* fl endorettali da 5 e 10 mg) alla dose indicativa di 5 mg prima dei 3 anni e di 10 mg al di sopra dei 3 anni. La dose deve essere ripetuta nel caso in cui la prima somministrazione è espulsa e se la crisi non si arresta nel giro di alcuni minuti.

Se la crisi non si risolve con l'uso ripetuto del diazepam per via rettale è necessario garantire un accesso venoso. La metanalisi della Cochrane Collaboration<sup>70</sup> e le linee guida dello "Status Epilepticus Working Party"<sup>71</sup> suggeriscono l'opportunità di utilizzare come farmaco di prima scelta il lorazepam rispetto al diazepam. Una o due dosi di lorazepam e.v. (0,1 mg/kg) risolvono la convulsione nel 70% dei bambini rispetto al 65% dei bambini trattati con diazepam e.v. (RR: 1.09; 95% IC: 0.77-1.53)<sup>70</sup>. Il 22% dei bambini trat-

tati con lorazepam rispetto al 35% dei bambini trattati con diazepam hanno presentato una seconda crisi entro 24 h (RR: 0.63; 95% IC: 0.27-1.46). Il 4% dei bambini che ha ricevuto lorazepam, rispetto al 15% dei bambini trattati con diazepam, hanno bisogno di un secondo farmaco per risolvere la convulsione (RR: 0.25, 95% IC: 0.03-2.03)<sup>70</sup>. Una minore incidenza di depressione respiratoria si ha nel gruppo lorazepam rispetto a quello trattato con il diazepam (4% vs 21%, rispettivamente; RR: 0.18; 95% IC: 0.02-1.37)<sup>70</sup>. Tuttavia, nessuna delle differenze riportate a favore del lorazepam rispetto al diazepam risulta essere statisticamente significativa, forse per la bassa numerosità della popolazione studiata. (Per approfondire la gestione delle crisi convulsive prolungate vedasi la rubrica "Il punto su..." sulle pagine elettroniche di *Medico e Bambino*, [www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com), nel numero di aprile-maggio 2004).

### BENZODIAZEPINE E NUOVI EPISODI DI CF

Le CF ripetute non rappresentano una condizione di rischio di epilessia. L'eventualità che nuovi episodi di CF siano prolungati (e quindi a rischio ipotetico di danno neuronale) è complessivamente bassa e inoltre la crisi può essere interrotta con l'uso domiciliare del diazepam per via rettale.

Le evidenze a supporto dell'uso del diazepam somministrato in modo intermittente per prevenire la ricorrenza sono controverse<sup>9,72</sup>, sia per l'efficacia non chiaramente dimostrata sia per gli effetti collaterali. Questi sono descritti frequentemente (sino al 77% dei casi)<sup>3</sup>, e sono caratterizzati da sonnolenza, irritabilità, atassia, e possono interferire con la capacità dei genitori, ma anche dei medici, di distinguere una malattia febbrile "benigna" da situazioni potenzialmente più serie.

La decisione se iniziare la profilassi intermittente dipende dalla considerazione di una serie di fattori (equilibrio tra rischi e benefici, caratteristiche dei familiari, frequenza e tipo di malattie febbrili, tipo di crisi)<sup>9</sup>. Un approccio ragionevole potrebbe essere quello di

prevedere l'uso del diazepam solo per quei rari casi che sembrano avere una soglia molto bassa (CF a ogni episodio febbrile, CF ricorrenti e prolungate)<sup>3,72</sup>.

Se si decide di utilizzare la profilassi intermittente con diazepam, le vie di somministrazione possibili sono o quella orale o quella rettale. Gli studi clinici randomizzati (RCT) verso placebo a sostegno della profilassi orale pubblicati in letteratura sono 4<sup>16,73-75</sup> di cui 2 con risultato negativo<sup>16,73</sup> e 2 con risultato positivo<sup>74,75</sup>. La dose utilizzata nei trial varia da 0,2 a 0,33 mg/kg/dose, per 3 volte die. Nel RCT con risultato positivo di Rossman et al.<sup>74</sup> (metodologicamente adeguato per numerosità e disegno in doppio cieco) la dose utilizzata è stata di 0,33 mg/kg/dose. A sostegno della profilassi intermittente per via rettale vi sono i due RCT datati non in cieco di Knudsen<sup>76,77</sup>. La dose utilizzata è di 5 mg < 3 anni e 10 mg > 3 anni, 2 volte/die.

Una ragionevole alternativa alla profilassi intermittente rimane la terapia domiciliare con il clisma di diazepam (da utilizzare se la crisi dopo un paio di minuti non si risolve spontaneamente), che va comunque raccomandata, che ha dimostrato una buona compliance, e che ha una buona efficacia nella prevenzione delle convulsioni prolungate (unico importante obiettivo della profilassi)<sup>69</sup>.

### PROFILASSI CONTINUA

Le CF complesse, particolarmente se prolungate, e la presenza di una patologia neurologica sono associate a un maggiore rischio di sviluppare un'epilessia. Tuttavia lo stato neurologico del bambino non deve influenzare la decisione di iniziare una profilassi. Non vi è un'evidenza convincente – quindi non vi è una giustificazione – sul fatto che l'uso regolare di farmaci antiepilettici riduca significativamente il rischio di successive CF o l'evoluzione verso l'epilessia<sup>2,3,9</sup>. Non vi è perciò l'indicazione alla prescrizione di una terapia antiepilettica continua nei bambini con CF semplici o complesse, visti i potenziali effetti collaterali dei

farmaci proposti in passato (in particolare il fenobarbital, ma anche l'acido valproico) e l'efficacia dubbia nella prevenzione delle recidive<sup>78,79</sup>.

## INFORMAZIONI ALLA FAMIGLIA

È bene che le informazioni per la famiglia siano sia orali che scritte<sup>80</sup>. Deve essere spiegato che cos'è una CF, che si tratta di un evento comune, che la ricorrenza è probabile e che il rischio di danno cerebrale e di epilessia successiva è molto raro. I genitori vanno rassicurati sul fatto che non vi è evidenza che si possa morire per una CF. Devono essere date informazioni su che cosa fare quando il bambino ha la febbre, su che cosa fare quando presenta una crisi, e sulla necessità di chiamare il 118 nel caso in cui si verifichi una crisi tonico-clonica di durata superiore ai 10-15 minuti che non tende a risolversi.

A differenza dei messaggi che venivano forniti sino a qualche anno fa, la famiglia deve essere informata che per ridurre il rischio di recidive non è dimostrato che gli interventi proposti per abbassare la temperatura (applicare spugnature di acqua tiepida, somministrazione ogni 6 ore del farmaco antipiretico in caso di valori > 38° per via cutanea) siano realmente efficaci<sup>18</sup>. Questo a fronte di un'opinione corrente, molto diffusa (sia nei genitori che in alcuni medici), che l'evento CF è tanto più frequente quanto più alta è la temperatura corporea raggiunta<sup>81</sup>. Non c'è relazione evidente tra il valore di temperatura raggiunto e la frequenza della convulsione. È pertanto ipotizzabile che qualsiasi tentativo di tenere il più possibile bassi i valori di temperatura è destinato a fallire, proprio perché il rialzo brusco della temperatura è difficilmente controllabile.

Rispetto alla rilevanza emotiva che il fenomeno della CF riveste, un'informazione che affermi l'impossibilità di prevenire un evento drammatico, ma per fortuna benigno rispetto agli esiti, può essere ancora più tranquillizzante per la famiglia (non costretta a inseguire ogni piccolo rialzo della temperatura) e per lo stesso bambino<sup>82</sup>.

## MESSAGGI CHIAVE

- Le CF sono eventi benigni con prognosi buona in circa il 95% dei casi.
- 1/3 dei bambini dopo un primo episodio di CF può andare incontro a una o più recidive. I fattori di rischio per recidiva sono: l'età (<18 m), la familiarità per CF e la temperatura relativamente bassa alla prima CF.
- Le CF non sono causa di danno cerebrale e deficit intellettivo.
- La maggiore probabilità di avere l'epilessia a distanza varia a seconda del tipo di CF (maggiore nel caso di CF complesse), della presenza di una progressiva patologia del SNC e di una familiarità per epilessia.
- Il maggiore rischio di sviluppare sindromi epilettiche a distanza dall'insorgenza di CF è legato in molti casi a una predisposizione genetica.
- La profilassi farmacologica delle CF non è in grado di influenzare la storia naturale delle CF e pertanto non è raccomandata.
- L'approccio pratico è rivolto a informare in modo adeguato la famiglia e, in caso di recidiva, a trattare a domicilio con diazepam per via rettale le crisi che non si risolvono spontaneamente entro 2-3 minuti.

## Indirizzo per corrispondenza:

Paola Costa  
e-mail: [costa@burllo.trieste.it](mailto:costa@burllo.trieste.it)

## Bibliografia

1. Freeman JM. Febrile seizures: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. Consensus development conference of febrile seizures. 1980. National Institute of Health. Pediatrics 1980;66:1009-12.
2. Joint Working Group of the research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association: Guidelines for the management of convulsions with fever. BMJ 1991;303:634-6.
3. AA.VV. Il bambino con convulsioni febbrili. Medico e Bambino 1991;6:26-31.
4. Camfield P, Camfield C, Kurlmann G. Febrile Seizures. In: Epileptic Syndrome in Infancy, Childhood and Adolescence. J Roger, M Bureau, Ch Dravet, P Genton, C.A. Tassinari e P Wolf John Libbey e Co Ltd 2002; Pag:145-52.
5. Ellenberg JH, Nelson KB. Febrile seizures and later intellectual performance. Arch Neurol 1978;35:17-21.
6. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-

term intellectual and behavioural outcome of children with febrile convulsions. N Engl J Med 1998;338:1723-38.

7. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Febrile Convulsions. In: Aicardi's Epilepsy in Children. Lippincott Williams e Wilkins, 2004.
8. 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.
9. Waruiru C, Appleton R. Febrile Seizures: an update. Arch Dis Child 2004;89:751-6.
10. AAP. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Pediatrics 1996;97:769-75.
11. Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, (eds.) Febrile seizures. San Diego: Academic Press, 2002: 153-68.
12. Berg AT. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature. Am J Dis Child 1993;147:1101-3.
13. Minchom PE, Wallace S. Febrile convulsions: electroencephalograph changes related to rectal temperature. Arch Dis Child 1984;59: 371-3.
14. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. Epilepsia 1996;37:126-33.
15. Schnaidermann D, Lahat E, Sheefer T, Adjalem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. Eur J Pediatr 1993;152:747-9.
16. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. J Pediatr 1995; 126:991-5.
17. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. Pediatrics 1998;102(5):e51.
18. El-Radhi AS, Barry W. Do antipyretics prevent febrile convulsions? Arch Dis Child 2003; 88(7):641-2.
19. Gatti S, Vezzani A, Bartfai T. Mechanisms of fever and febrile seizures: putative role of the interleukin-1 system. In: Baram TZ, Shinnar S, (eds.) Febrile seizures. San Diego: Academic Press, 2002;169-88.
20. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. Epilepsia 2002;43:920-3.
21. Haspolat S, Mihci E, Coskum M, et al. Interleukin-1beta, tumour necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. J Child Neurol 2002;17:749-51.
22. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures Pediatrics 1978; 61:720-7.
23. Maytal J, Shinnar S. Febrile status epilepticus. Pediatrics 1990;86:611-6.
24. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. N Engl J Med 1976;295:1029-33.

## Aggiornamento monografico

25. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I-prevalence and recurrence in the first five years of life. *BMJ* 1985;290:1307-10.
26. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994;35(suppl 2):S1-6.
27. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HK, et al. A prospective incidence study of febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:550-7.
28. Van Esch A, Steyerberg EW, Van Duijn CM, et al. Prediction of febrile seizures in siblings: a practical approach. *Neuropediatrics* 1998;157:340-4.
29. Bethune P, Gordon K, Dooley J, et al. Which child will have a febrile seizure. *Am J Dis Child* 1993;147:35-9.
30. Offringa M, Bossuyt PMM, Lubsen J, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994;124:574-84.
31. Fukuyama Y, Kagawa K, Tanaka K. A genetic study of febrile convulsions. *Eur Neurol* 1979;18:166-82.
32. Tsuboi T, Okada S. Exogenous causes of seizures in children: a population study. *Acta Neurol Scand* 1985;1:107-13.
33. Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 1999;65:1078-85.
34. Nakayama J, Hamano K, Iwaski N, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet* 2000;9:87-91.
35. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001;68:859-65.
36. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, et al. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 1996;33:308-12.
37. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet* 1998;7:63-7.
38. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998;19:366-70.
39. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999;45:75-81.
40. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-90.
41. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. *N Engl J Med* 1994;331:432-8.
42. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:371-8.
43. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992;327:1122-7.
44. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-33.
45. Al-Eissa YA. Febrile seizures: rate and risk factors of recurrence. *J Child Neurol* 1995;10:315-9.
46. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a meta-analytic review. *J Pediatr* 1990;116:329-37.
47. Knudsen FU. Recurrence risk after a first febrile seizure and effect of short-term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985;60:1045-9.
48. Rantala H, Uhari M. Risk factor for recurrence of febrile convulsions. *Acta Neurol Scand* 1994;90:207-10.
49. El-Radhi AS, Withana K, Banajeh S. Recurrence rate of febrile convulsion related to the degree of pyrexia during the first attack. *Clin Pediatr* 1986;25:311-3.
50. Annegers JF, Hauser WA, Shirto SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-8.
51. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991;303:1373-6.
52. Camfield P, Camfield C, Gordon K, Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? *Dev Med Child Neurol* 1994;36:889-92.
53. Hamati-Haddad a, Abou Khalil b. Epilepsy diagnosis and localization in patient with antecedents of febrile convulsions. *Neurology* 1998;50:917-22.
54. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, et al. Fever, genes and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:421-30.
55. Trinka E, Unterrainer J, Haberlandt UE, et al. Childhood febrile convulsions - which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res* 2002;50:283-92.
56. Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JA. Aetiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1964;10:233-48.
57. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 1993;43:1083-7.
58. Abou-khalil B, Andermann E, Olivier A, et al. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 1993;34:878-8.
59. French JA, Williamson PD, Thadani VM. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993;34:774-80.
60. Scott RC, Gadian DG, King MD, et al. Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain* 2002;125:1951-9.
61. Scott RC, King MD, Gadian DG, et al. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003;126:2551-7.
62. Kuks JBM, Cook MJ, Stevens JM, et al. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet* 1993;342:1391-4.
63. Tarkka R, Paakko E, Phytinen J, et al. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: no association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003;60:215-8.
64. Porter BE, Judkins AR, Clancy RR, et al. Dysplasia: a common finding in intractable paediatric temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;61:365-8.
65. Dube C, Chen K, Eghbal-Ahmadi M, et al. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Ann Neurol* 2000;47:336-44.
66. 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(6):796-9.
67. Maytal J, Steekle R, Eviatar L, Novak G. The value of early post-critical EEG in Children with complex febrile seizures. *Epilepsia* 2000;41(2):219-221.
68. Cuestas E. Is routine EEG helpful in the management of complex febrile seizures? *Arch Dis Child* 2004;89(3):290.
69. Ventura A, Basso T, Bortolan G, et al. Home treatment of seizures as a strategy for the long term management of febrile convulsions in children. *Helv Ped Acta* 1982;37:581-7.
70. Appleton R, Martland T, Phillips B Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001905.
71. Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 2000;83:415-9.
72. Marchetti F, Bonati M. Convulsioni febbrili: quali novità? *Medico e Bambino* 1995;2:87-9.
73. Autret E, Billard C, Bertrand P, Motte J, Pouplard F, Jonville AP. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1990;117(3):490-4.
74. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993;329:79-84.
75. Verrotti A, Latini G, di Corcia G, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8(3):131-4.
76. Knudsen FU, Vestermark S. Prophylactic diazepam or phenobarbitone in febrile convulsions: a prospective, controlled study. *Arch Dis Child* 1978;53:660-3.
77. Knudsen FU. Effective short-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions. *J Pediatr* 1985;106:487-90.
78. Newton RW. Randomised controlled trials of phenobarbitone and valproate in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1988;63:1189-91.
79. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1997;131:922-5.
80. van Stuijvenberg M, de Vos S, Tjiang GC, et al. Parents' fear regarding fever and febrile seizures. *Acta Paediatr* 1999;88:618-22.
81. Parmar RC, Sahu DR, Bavdekar SB. Knowledge, attitude and practices of parents of children with febrile convulsion. *J Postgrad Med* 2001;47(1):19-23.
82. Marchetti F. EBM e informazione ai genitori di bambini affetti da convulsioni febbrili. *Quaderni acp* 2001;2:35.