

Etiologia drgawek gorączkowych – problem nie w pełni poznany

Aetiology of febrile seizures – a problem not fully understood

Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

Adres do korespondencji: Ewa Grzywina-Rozenek, Katedra i Klinika Pediatrii, ul. 3-go Maja 13–15, 41-800 Zabrze, e-mail: egrzywina@sum.edu.pl

Streszczenie

Drgawki gorączkowe to napady drgawek występujące w trakcie chorób przebiegających z gorączką, przy braku infekcji ośrodkowego układu nerwowego lub innych dających się określić przyczyn napadu, u dzieci, które nie miały wcześniejszych napadów niezwiązanych z gorączką. Mimo że zaburzenie nie jest rzadkie i dotyczy około 2–5% dzieci w wieku od 3. miesiąca do 5. roku życia, jego patomechanizm nadal nie został w pełni wyjaśniony. Pod uwagę bierze się między innymi niedojrzałość układu nerwowego, uwarunkowania środowiskowe, genetyczne i immunologiczne. Wśród przyczyn infekcji gorączkowych, którym towarzyszą drgawki gorączkowe, dominują infekcje wirusowe, natomiast ryzyko wystąpienia drgawek gorączkowych po szczepieniu jest niewielkie i może się wiązać z predyspozycją genetyczną dziecka. Wśród przyczyn mogących je promować uwzględnia się niedobory pierwiastków śladowych, w tym cynku i żelaza. Jedynie pojedyncze badania odnosiły się do związku drgawek gorączkowych ze stężeniem witaminy D. Istotną rolę, przynajmniej w części przypadków, wydają się odgrywać uwarunkowania genetyczne. W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono na możliwy udział czynników immunologicznych, w tym cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych. Dotychczasowe badania dotyczące etiologii drgawek gorączkowych potwierdzają ich wieloczynnikowy charakter i wskazują na ich heterogenność w obrębie tej grupy pacjentów. Dalsze badania mogą nie tylko przyczynić się do lepszego poznania mechanizmów związanych z patogenezą drgawek gorączkowych, ale również wskazać kierunek działań mogących wpłynąć na zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia i/lub nawrotu.

Słowa kluczowe: drgawki gorączkowe, cytokiny, witamina D, szczepienia, koronawirus

Abstract

Febrile seizures are seizures that occur during febrile illnesses in the absence of central nervous system infection or other identifiable aetiology in children who have never had any non-febrile seizures before. Although the condition is quite common, affecting 2–5% of children between 3 months and 5 years of age, the underlying pathomechanism is not fully explained. Immaturity of the nervous system, as well as environmental, genetic and immune factors are contemplated. Viruses are the main aetiological factor of febrile infections accompanied by seizures. The risk of febrile seizures after vaccination is low and may be associated with the child's genetic predisposition. Deficiency of trace elements, including zinc and iron, may also promote seizures. The association between febrile seizures and vitamin D levels was reported in only few studies. It seems that genetic background plays an important role, at least in some cases. In recent years, particular attention has been paid to the possible involvement of immune factors, including pro- and anti-inflammatory cytokines. Previous studies on the aetiology of febrile seizures confirmed their multifactorial nature and indicated their heterogeneity within this group of patients. Further research may not only contribute to a better understanding of the mechanisms underlying the pathogenesis of febrile seizures, but also determine the direction of actions that may reduce the risk of their occurrence and/or recurrence.

Keywords: febrile seizures, cytokines, vitamin D, vaccinations, coronavirus

WSTĘP

Opisy drgawek gorączkowych (DG) sięgają czasów Hipokratesa⁽¹⁾. Ten starożytny lekarz odnotował związek drgawek z gorączką u dzieci, uważał też, że stan ten dotyka głównie dzieci poniżej 7. roku życia. Hipokrates zwrócił również uwagę, że okresem największej podatności na ich wystąpienie jest wiek pomiędzy 16. a 20. miesiącem życia. Drgawki gorączkowe to napady drgawek występujące w trakcie chorób przebiegających z gorączką, przy braku infekcji ośrodkowego układu nerwowego lub innych dających się określić przyczyn napadu (np. zaburzeń równowagi elektrolitowej, hipoglikemii, wpływu leków), u dzieci, które nie miały wcześniejszych napadów niezwiązanych z gorączką. Szacuje się, że przynajmniej jeden epizod DG w życiu występuje u około 2–5% dzieci w wieku od 3. miesiąca do 5. roku życia, a szczyt częstości występowania przypada na 18. miesiąc życia⁽²⁾. Na podobny odsetek występowania DG (2,69%) wskazują również badania dotyczące polskiej populacji dzieci z regionu łódzkiego⁽³⁾.

Drgawki gorączkowe proste mają charakter uogólniony, trwają do 15 minut i występują jednokrotnie w ciągu doby, natomiast DG złożone mogą mieć charakter ogniskowy, trwać powyżej 10–15 minut i/lub powtarzać się w trakcie epizodu gorączkowego⁽²⁾. Mimo że nie są rzadko spotykanym zaburzeniem w praktyce pediatrycznej, ich patomechanizm nadal nie został w pełni wyjaśniony. Pod uwagę bierze się między innymi niedojrzałość układu nerwowego, uwarunkowania środowiskowe, genetyczne i immunologiczne.

CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Pierwsze lata życia dziecka to czas dalszego intensywnego rozwoju i dojrzewania układu nerwowego, co wiąże się z jego dużą plastycznością, ale również ekosenytywnością. Wśród czynników środowiskowych ryzyka wystąpienia DG wymienia się: hipotrofię wewnątrzmaciczną, wcześniactwo, przedłużającą się hospitalizację w okresie noworodkowym, palenie tytoniu i/lub spożywanie alkoholu przez matkę w czasie ciąży, zaburzenia rozwoju dziecka, uczęszczanie do żłobka (związek z większym narażeniem na infekcje), dodatni wywiad rodzinny w kierunku DG⁽²⁾.

W patogenezie napadów drgawkowych mogą odgrywać rolę pierwiastki śladowe. Wpływają one na synaptogenezę, kanały jonowe bramkowane ligandami i napięciem, peroksydację, syntezę neuroprzekazników i funkcjonowanie układu odpornościowego. U pacjentów z napadami gorączkowymi, w porównaniu z grupą kontrolną z chorobą przebiegającą z gorączką bez drgawek, stwierdzano wyższe stężenia miedzi oraz niższe stężenia selenu (w ostrej fazie gorączki), cynku i żelaza^(4–6). Niektóre doniesienia wskazują również na niższe stężenia sodu i potasu w grupie dzieci z rozpoznanymi DG w stosunku do grupy kontrolnej⁽⁷⁾.

CZYNNIK ETIOLOGICZNY INFEKCJI

Wśród przyczyn infekcji gorączkowych, którym towarzyszą DG, dominują infekcje wirusowe dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Do wirusów najsilniej związanych z napadami gorączkowymi należą: ludzki wirus herpes typu 6, syncytialny wirus oddechowy, wirusy grypy i paragrypy, ludzki koronawirus, rotawirus, adenowirus, norowirus i ludzki bokawirus^(8–10). Warto zaznaczyć, że u dzieci z objawami biegunki przebiegającej bez zaburzeń elektrolitowych i gorączki mogą wystąpić łagodne drgawki w przebiegu zaburzeń żołądkowo-jelitowych (*benign convulsions with mild gastroenteritis*, CwG)⁽¹¹⁾.

Dotychczasowe obserwacje i badania wskazują na neurotropowe i neuroinwazyjne zdolności koronawirusów u ludzi. Do patogennych dla człowieka zaliczają się HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1 i HCoV-NL63 oraz wirusy epidemiczne SARS-CoV, SARS-CoV-2 i MERS-CoV. Problemy neurologiczne stwierdzane u pacjentów z zakażeniem koronawirusem obejmują: DG, drgawki, zmiany stanu psychicznego, zapalenie mózgu i rdzenia oraz zapalenie mózgu^(12,13). Wśród objawów neurologicznych raportowanych u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 powodującym COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) odnotowywano bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, ostre problemy naczyniowo-mózgowe, ataksję i drgawki. Mogą być one następstwem bezpośredniego wpływu wirusa, jego wpływu na układ immunologiczny, jak również niewydolności oddechowo-kръżeniowej i współistniejących zaburzeń metabolicznych oraz hipoksji^(12,13). Wirus ten może się także przyczyniać do powstania DG. Pojedyncze doniesienia dotyczą stanu padaczkowego DG u dzieci w przebiegu wieloukładowej reakcji zapalnej (*multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19, MIS-C*)^(14,15).

SZCZEPIENIA

Ryzyko wystąpienia DG po szczepieniu jest niewielkie i może się wiązać z predyspozycją genetyczną dziecka. Do szczepionek powiązanych ze zwiększonym ryzykiem DG należą szczepionki zawierające odrę (MMR), szczepionka pełnokomórkowa przeciwko krztuścowi skojarzona z anatoksyną błoniczą i anatoksyną tężcową (DTP), niektóre preparaty inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (TIV) oraz 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (PCV13)^(2,9). Nie wszystkie szczepionki przeciw grypie zwiększają to ryzyko. W dużym badaniu populacyjnym dotyczącym populacji norweskiej w czasie epidemii grypy A (H1N1) w 2009 roku stwierdzono zwiększone ryzyko napadów gorączkowych 1–3 dni po szczepieniu przeciwko grypie pandemicznej (wskaźnik zapadalności; *incidence rate ratio*, IRR = 2,0). Okazało się jednak, że zakażenie wirusem pandemicznym grypy wiązało się ze znacznie silniejszym wzrostem ryzyka DG niż szczepienie (w dniu wystąpienia objawów IRR = 116,70, w okresie 1–3 dni od zachorowania IRR = 10,12)⁽¹⁶⁾.

Lokalizacja	Fenotyp	Dziedziczenie	Gen
2q24.3	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 2	AD	SCN1A (GEFSP2, SMEI, FEB3A, EIEE6, FHM3)
2q24.3	Rodzinne drgawki gorączkowe, 3A	AD	SCN1A (GEFSP2, SMEI, FEB3A, EIEE6, FHM3)
2q24.3	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 7	AD	SCN9A (NENA, PN1, FEB3B, GEFSP7, SFNP, HSN2D)
2q24.3	Rodzinne drgawki gorączkowe, 3B	AD	SCN9A (NENA, PN1, FEB3B, GEFSP7, SFNP, HSN2D)
3p24.2–p23	Rodzinne drgawki gorączkowe, 9	AD	FEB9
3q26.2–q26.33	Rodzinne drgawki gorączkowe, 10		FEB10
5q14.3	Rodzinne drgawki gorączkowe, 4	AD	ADGRV1 (GPR98, MASS1, VLGR1, KIAA0686, FEB4, USH2C)
5q34	Rodzinne drgawki gorączkowe, 8	AD	GABRG2 (EIEE74, FEB8, ECA2, GEFSP3)
5q34	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 3	AD	GABRG2 (EIEE74, FEB8, ECA2, GEFSP3)
6q22–q24	Rodzinne drgawki gorączkowe, 5	AD	FEB5
8q13–q21	Rodzinne drgawki gorączkowe, 1	AD	FEB1
8q13.2	Rodzinne drgawki gorączkowe, 11	AR	CPA6 (CPAH, ETL5, FEB11)
18p11.2	Rodzinne drgawki gorączkowe, 6	AD	FEB6
19p13.3	Rodzinne drgawki gorączkowe, 2	AD	FEB2
21q22	Rodzinne drgawki gorączkowe, 7		FEB7

AD – autosomalne dominujące; AR – autosomalne recesywne.

Tab. 1. Fenotypy drgawek gorączkowych występujących rodzinie (opracowano na podstawie: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS121210>)

Lokalizacja	Fenotyp	Dziedziczenie	Gen
1p36.33	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 5	AD	GABRD (GEFSP5, EIG10, EJM7)
1p36.33	Idiopatyczna padaczka uogólniona, 10	AD	GABRD (GEFSP5, EIG10, EJM7)
1p36.33	Młodzieńcza padaczka miokloniczna	AD	GABRD (GEFSP5, EIG10, EJM7)
2p24	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 4	AD	GEFSP4
2q24.3	Rodzinne drgawki gorączkowe, 3A	AD	SCN1A (GEFSP2, SMEI, FEB3A, DEE6, DRVT, FHM3)
2q24.3	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 2	AD	SCN1A (GEFSP2, SMEI, FEB3A, DEE6, DRVT, FHM3)
2q24.3	Rodzinne drgawki gorączkowe, 3B	AD	SCN9A (NENA, PN1, FEB3B, GEFSP7, SFNP, HSN2D)
2q24.3	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 7	AD	SCN9A (NENA, PN1, FEB3B, GEFSP7, SFNP, HSN2D)
5p12	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 10	AD	HCN1 (BCNG1, DEE24, GEFSP10)
5q34	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 3	AD	GABRG2 (EIEE74, FEB8, ECA2, GEFSP3)
5q34	Rodzinne drgawki gorączkowe, 8	AD	GABRG2 (EIEE74, FEB8, ECA2, GEFSP3)
6q16.3–q22.31	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 8		GEFSP8
8p23–p21	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 6		GEFSP6
16p11.2	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 9	AD	STX1B (GEFSP9)
19q13.11	Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi plus, typ 1	AD	SCN1B (GEFSP1, BRGDA5, ATFB13, EIEE52)

AD – autosomalne dominujące.

Tab. 2. Padaczka uogólniona z drgawkami gorączkowymi plus (opracowano na podstawie: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS604233>)

Należy pamiętać, że szczepienia zmniejszają ryzyko wystąpienia infekcji z gorączką, a zatem mogą się przyczyniać do zmniejszenia ryzyka wystąpienia DG. Możliwy, ochronny pod względem zmniejszenia ryzyka wystąpienia napadów gorączkowych, efekt szczepienia sugerują badania dotyczące szczepionki przeciwko rotawirusom⁽¹⁷⁾.

CZYNNIKI GENETYCZNE

U około 30% dzieci z DG stwierdza się obciążony wywiad rodzinny w kierunku napadów towarzyszących gorączce. Badania wśród bliźniąt oraz przeprowadzone metodą studiów rodzinnych przyczyniły się do wytypowania genów odpowiedzialnych za występowanie DG uwarunkowanych rodzinie, jednocześnie możliwe różnice w fenotypach w obrębie danej rodziny sugerują niepełną

penetrację genów oraz charakter wieloczynnikowy zaburzenia. Drgawki gorączkowe mogą stanowić również pierwszą manifestację padaczki, w tym zespołu Dravet lub padaczek uogólnionych z DG plus (*genetic epilepsy with febrile seizures plus*, GEFS+)^(2,18,19) (tab. 1, 2).

CZYNNIKI IMMUNOLOGICZNE – CYTOKINY

Ważną rolę w mechanizmie regulującym odpowiedź drgawkową w trakcie infekcji wydają się odgrywać cytokiny prozapalne⁽³⁾. Ich znaczenie nie zostało jednak jednoznacznie wyjaśnione. Na różnice w wynikach poszczególnych badań mogą wpływać między innymi czas pobrania materiału do badań, typ infekcji czy wysokość i czas trwania gorączki⁽²⁰⁾. Interleukina 1 β (IL-1 β) wykazuje silne właściwości prozapalne i pirogenne, jak również ma działanie prodrgawkowe.

Wskazuje się także na jej możliwy udział w epileptogenezie. Białkiem o działaniu przeciwzapalnym, kontrolującym działanie IL-1, jest antagonistą receptora interleukiny 1 (IL-1RA). Badania wskazują na związek nadmiernej ekspresji IL-1 β oraz zaburzonej równowagi pomiędzy IL-1 β a IL-1RA z występowaniem DG^(20–22). Wzrost stężeń IL-1 i czynnika martwicy nowotworu (*tumour necrosis factor*, TNF) w odpowiedzi na egzogenne pirogeny stymuluje wzrost stężenia interleukiny 6 (IL-6). W części badań wykazano jej potencjalny związek z DG^(20,22). IL-6 może wykazywać zarówno działanie prodrgawkowe, jak i przeciwdrgawkowe. Ponadto w przedłużających się drgawkach może odgrywać rolę neuroprotekcijną, chroniąc komórki nerwowe przed uszkodzeniem w przebiegu niedokrwienia⁽³⁾. Interleukina 10 (IL-10) hamuje produkcję cytokin prozapalnych, w tym TNF- α , IL-1, IL-6 i IL-8, a obserwowany w badaniach doświadczalnych wzrost jej stężenia po wystąpieniu napadu może wskazywać na jej funkcję ochronną i przeciwdrgawkową^(20,23). Dane z piśmiennictwa dotyczące związku IL-10, jak również związku innych uwzględnianych w badaniach cytokin (w tym IL-2, IL-4, IL-8, TNF- α) z DG nie są rozstrzygające^(3,20).

Rozwój biologii molekularnej pozwala na coraz lepsze zrozumienie podłoża zaburzeń dotyczących odpowiedzi immunologicznej. Oczywiście było zatem zwrócenie uwagi na rolę w patogenezie DG polimorfizmu genów biorących udział w syntezie cytokin. Wśród nich możliwy związek z występowaniem DG wykazują polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism*, SNP) genów w pozycji –511 promotora IL-1 β , *IL-1B* rs16944, *IL-6* (–174, –572 i –597), *TGF- β* w kodonie 10 (rs1982037), *IL-4* (–590 i –33), *TNF- α* (–238), *IL-2* w pozycji –330 oraz polimorfizm w układzie homozygotycznym genu antagonisty receptora interleukiny 1 *IL1RN**2 i jego allel 2 zmiennej liczby powtórzeń tandemowych (*variable number of tandem repeats*, VNTR)^(21,23–28).

WITAMINA D

Ostatnie lata przyniosły wiele informacji na temat witaminy D, w tym jej roli w procesach immunomodulacji i działania przeciwzapalnego. Witamina D wykazuje działanie autokryne i parakryne, a poprzez połączenie z receptorem VDR (*vitamin D receptor*) kontroluje ekspresję ponad 200 różnych genów. Jej aktywna postać poprzez makrofagi stymuluje odpowiedź wrodzoną, wpływa na własności chemotaktyczne, fagocytotyczne oraz wytwarzanie peptydów antybakteryjnych. Wpływa również na odpowiedź swoistą organizmu. Hamuje dojrzewanie i różnicowanie komórek dendrytycznych oraz poprzez nie – i bezpośrednio – hamuje różnicowanie limfocytów pomocniczych Th1 oraz Th17. Zwiększa też udział limfocytów supresorowych Th2. Sugeruje się także wpływ witaminy D na działanie limfocytów T regulatorowych (Treg), w tym komórek o fenotypie CD4⁺Foxp3⁻, które wydzielają znaczne ilości IL-10. Poprzez swoje działanie immunomodulujące witamina D hamuje sekrecję cytokin prozapalnych [interferonu γ (IFN- γ), TNF- α , IL-2, IL-1 β , IL-6, IL-8 oraz

IL-12] i stymuluje wytwarzanie czynników przeciwzapalnych [IL-4, IL-5, IL-10 oraz transformującego czynnika wzrostu β (*transforming growth factor β* , TGF- β)⁽²⁹⁾.

Pomimo dużego zainteresowania udziałem witaminy D w wielu jednostkach chorobowych niewiele jest prac dotyczących jej potencjalnej roli w DG. Częstość obniżonego w stosunku do normy stężenia witaminy D w grupie dzieci z rozpoznanymi DG może sięgać 75%. Ponadto badania wskazują, że niższe stężenie 25-hydroksywitaminy D może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem nawrotu DG⁽³⁰⁾. Z kolei Heydarian i wsp. stwierdzili, że co prawda stężenie witaminy D w surowicy u pacjentów z napadami gorączkowymi było niższe niż u pacjentów gorączkujących bez towarzyszącego napadu (41,92 \pm 22,42 vs 48,41 \pm 15,25 μ g/dl), jednak ta różnica między obiema grupami nie była istotna statystycznie⁽⁷⁾. Dotychczasowe dane wskazują na zasadność poszerzenia badań poświęconych temu zagadnieniu. Nieopublikowane wstępne wyniki badań własnych autorów wskazują na obniżone w stosunku do normy stężenie witaminy D u 27,3% dzieci z rozpoznanymi DG. Warto zaznaczyć, że w populacji polskiej, z uwagi na prowadzoną suplementację, u dzieci do 2. roku życia obserwuje się mniejsze niż w wieku późniejszym niedobory witaminy D – jej deficyt, definiowany jako stężenie poniżej 20 ng/ml, dotyczy 20% niemowląt w wieku 12 miesięcy i aż 85% dzieci w wieku 12–19 lat⁽³¹⁾.

PODSUMOWANIE

Dotychczasowe badania dotyczące etiologii DG potwierdzają ich wieloczynnikowy charakter i wskazują na ich heterogenność w obrębie tej grupy pacjentów. Dalsze badania mogą nie tylko przyczynić się do lepszego poznania mechanizmów związanych patogenezą DG, ale również wskazać kierunek działań mogących wpłynąć na zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia i/lub nawrotu.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Hippocrates: Prognosis. In: Lloyd GER (ed.): Hippocratic Writings. Penguin Books, London 1983: 185.
2. Leung AK, Hon KL, Leung TN: Febrile seizures: an overview. *Drugs Context* 2018; 7: 212536.
3. Wendorff J, Zeman K: Immunology of febrile seizures. *Neurol Dziec* 2011; 20: 41–46.
4. Saghadzadeh A, Mahmoudi M, Meysamie A et al.: Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis. *Nutr Rev* 2015; 73: 760–779.
5. Heydarian F, Nakhaei AA, Majd HM et al.: Zinc deficiency and febrile seizure: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Pediatr* 2020; 62: 347–358.
6. Kwak BO, Kim K, Kim SN et al.: Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2017; 52: 27–34.

7. Heydarian F, Bakhtiari E, Golmakani H et al.: Serum level of vitamin D and febrile seizure? A clinical study. *Iran J Child Neurol* 2020; 14: 77–82.
8. Carman KB, Calik M, Karal Y et al.: Viral etiological causes of febrile seizures for respiratory pathogens (EFES Study). *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15: 496–502.
9. Francis JR, Richmond P, Robins C et al.: An observational study of febrile seizures: the importance of viral infection and immunization. *BMC Pediatr* 2016; 16: 202.
10. Han DH, Kim SY, Lee NM et al.: Seasonal distribution of febrile seizure and the relationship with respiratory and enteric viruses in Korean children based on nationwide registry data. *Seizure* 2019; 73: 9–13.
11. Szczepanik E, Terczyńska I, Kowalewska-Kantecka B: Łagodne drgawki powiązane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. *Neurol Dziec* 2011; 20: 63–67.
12. Asadi-Pooya AA: Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure* 2020; 79: 49–52.
13. Morgello S: Coronaviruses and the central nervous system. *J Neurovirol* 2020; 26: 459–473.
14. Saeed A, Shorafa E: Status epilepticus as a first presentation of COVID-19 infection in a 3 years old boy; case report and review the literature. *IDCases* 2020; 22: e00942.
15. Chegondi M, Kothari H, Chacham S et al.: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated with febrile status epilepticus in a child. *Cureus* 2020; 12: e9840.
16. Bakken IJ, Aaberg KM, Ghaderi S et al.: Febrile seizures after 2009 influenza A (H1N1) vaccination and infection: a nationwide registry-based study. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 506.
17. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K et al.: Febrile seizures in the era of rotavirus vaccine. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5: 206–209.
18. Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF; ILAE Genetics Commission: Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord* 2018; 20: 232–238.
19. Camfield P, Camfield C: Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord* 2015; 17: 124–133.
20. Kim K, Kwak BO, Kwon A et al.: Analysis of plasma multiplex cytokines and increased level of IL-10 and IL-1Ra cytokines in febrile seizures. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 200.
21. Al Morshedy S, Elsaadany HF, Ibrahim HE et al.: Interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms in Egyptian children with febrile seizures: a case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6370.
22. Kwon A, Kwak BO, Kim K et al.: Cytokine levels in febrile seizure patients: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2018; 59: 5–10.
23. Shahrokhi A, Zare-Shahabadi A, Soltani S et al.: Association of TGFB, but not IL10, single nucleotide polymorphisms with febrile seizures. *Seizure* 2015; 29: 148–152.
24. Yu X, Zhang N, Liu S et al.: Polymorphisms in the interleukin-1 β (IL-1B) and interleukin-1 α (IL-1A) genes on risk of febrile seizures: a meta-analysis. *Neuro Sci* 2018; 39: 1529–1536.
25. Chen Q, Li M, Zhang X et al.: Association between interleukin-6 gene polymorphisms and febrile seizure risk: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17167.
26. Zare-Shahabadi A, Soltani S, Ashrafi MR et al.: Association of IL4 single-nucleotide polymorphisms with febrile seizures. *J Child Neurol* 2015; 30: 423–428.
27. Zare-Shahabadi A, Ashrafi MR, Shahrokhi A et al.: Single nucleotide polymorphisms of TNF-A gene in febrile seizures. *J Neurol Sci* 2015; 356: 153–156.
28. Shahrokhi A, Zare-Shahabadi A, Naeimi Poor M et al.: Association of the single nucleotide polymorphisms of the genes encoding IL-2 and IFN- γ with febrile seizure. *Acta Med Iran* 2017; 55: 354–359.
29. Myszkka M, Klinger M: Immunomodulacyjne działanie witaminy D. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 865–878.
30. Bhat JA, Bhat TA, Sheikh SA et al.: Status of 25-hydroxy vitamin D level in simple febrile seizures and its correlation with recurrence of seizures. *Avicenna J Med* 2020; 10: 6–9.
31. Dąbrowska-Leonik N, Bernatowska E, Pac M et al.: Vitamin D deficiency in children with recurrent respiratory infections, with or without immunoglobulin deficiency. *Adv Med Sci* 2018; 63: 173–178.