Zespół padaczkowy zależny od infekcji przebiegającej z gorączką (FIREs) — aktualny stan wiedzy

Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs) — a current approach

Emilia Danel-Leśkow¹, Sergiusz Jóźwiak²

¹ SKN Neurologii Dziecięcej przy Klinice Neurologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM)

² Klinika Neurologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa

DOI: 10.20966/chn.2016.51.383

STRESZCZENIE

Zespół FIREs jest to rzadki zespół padaczkowy o nieznanym etiologii. Charakteryzuje się opornymi na leczenie napadami drgawkowymi u wcześniej zdrowych dzieci. Występuje on najczęściej u dzieci w wieku szkolnym po niespecyficznym chorobie przebiegającej z gorączką. Przebieg kliniczny jest poważny, często powikłany stanem padaczkowym, wymagający różnicowania z zapaleniem mózgu. Śmiertelność w ostrej fazie dochodzi do 30%. Ze względu na podostry przebieg kliniczny zespół FIREs stwarza duże trudności diagnostyczne. Według naszego rozważania niniejsze opracowanie jest pierwszym na ten temat w polskim piśmiennictwie medycznym.

Słowa kluczowe: FIREs, stan padaczkowy, drgawki, gorączka, dieta ketogeniczna

ABSTRACT

FIREs is a rare epileptic syndrome of unknown etiology. It is characterized by refractory status epilepticus in previously healthy children. It occurs most often in school-aged children just after a nonspecific febrile illness. Clinical course is severe, often complicated by status epilepticus, requiring differential diagnosis with encephalitis. Mortality is high, reaching in acute phase 30%. Due to subacute clinical course the FIREs causes significant diagnostic difficulties. According to our knowledge, this study is the first one on this subject in Polish medical literature.

Key words: FIREs, status epilepticus, seizures, fever, ketogenic diet

DEFINICJA

Zespół FIREs (ang. *febrile infection-related epilepsy syndrome*) jest to rzadki zespół padaczkowy o nieznanym etiologii, występujący u dotychczas zdrowych dzieci (najczęściej w wieku szkolnym) w związku z infekcją przebiegającą z gorączką. Polskie tłumaczenie nazwy to: zespół padaczkowy zależny od infekcji przebiegającej z gorączką.

Na przestrzeni lat zmieniał on swoją nazwę ze względu na różne proponowane przyczyny lub objawy choroby, m.in.: „ciężki oporny stan padaczkowy prawdopodobnie spowodowany zapaleniem mózgu” [1], „idiopatyczna katastrofalna padaczkowa encefalopatia” [2], „nowo rozpoznany oporny stan padaczkowy” (NORSE) [3], „dewastująca padaczkowa encefalopatia u dzieci w wieku szkolnym” (DESC) [4], „ostre zapalenie mózgu z opornymi, powtarzającymi się częściowymi drgawkami” (AERRPS) [5]. Obecna nazwa zespołu FIREs została zaproponowana w 2010 roku przez van Baalen [6].

EPIDEMIOLOGIA

Średnia wieku zachorowania na zespół FIREs wynosi ok 8 lat, najczęściej występuje on w wieku między 2. a 17. rokiem życia. Trochę częściej dotyczy chłopców niż dziewczynek [7]. Zespół ten został również opisany u dorosłych [8]. Opisany jest w publikacjach z wielu krajów na całym świecie [9].

ETIOLOGIA

Przy obecnym stanie wiedzy etiologia choroby nie jest znana. Rozważane były: etiologia infekcyjna, metaboliczna, genetyczna, i immunologiczna. Za najbardziej prawdopodobną uważa się etiologię immunologiczną. U kilku pacjentów stwierdzono obecność autoprzeciwciał: anty-GAD, anty-GluR-3, prążków oligoklonalnych, co może potwierdzać mechanizm autoimmunologiczny [7, 9]. Satoh i wsp. wykazali statystycznie częstsze występowanie zespołu u chorych z określonym polimorfizmem genu dla receptora IL1RN [10]. Uzyskane przez tych autorów wyniki wymagają dalszego potwierdzenia, jednak badanie polimorfizmu cytokin prozapalnych IL1B, IL6, IL10, TNFA, IL1RN może odgrywać istotną rolę w diagnostyce zespołu.

Niektórzy autorzy podkreślają rolę m.in. przeciwciał przeciwko receptorowi glutaminianu epsilon 2 [5], przeciwciał antykardiolipinowych, przeciwciał anty-B2-glikoproteinie 1, przeciwciał przeciwdrożdżowych, przeciwciał przeciw mięśniom gładkim, przeciwciał przeciwtarczycowych [7].

W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego analizowano obecność przeciwciał m.in.: przeciwko HSV-1, HSV-2, HHV-6, CMV, EBV, wirusowi grypy, paragrypy, wirusowemu zapaleniu wątroby typ A i B, odrze, śwince, retrowirusom, podejrzewając podłoże infekcyjno-zapalne obserwowanych objawów. Wykonane testy były jednak

negatywne u wszystkich badanych pacjentów [7].

Teoria metaboliczna także nie została potwierdzona. U badanych chorych analizowano m.in. poziom kwasu mlekowego i aminokwasów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Badano również obecność kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu, witaminy B₁₂, biotyny, metali ciężkich, miedzi, ceruloplazminy, homocysteiny, kwasu moczowego. U wszystkich badanych pacjentów uzyskano prawidłowe wyniki [7].

Przeprowadzono badania genetyczne w kierunku podejrzenia mutacji genu *SCN1A* – wyniki również były negatywne [7].

PRZEBIEG CHOROBY

Przebieg zespołu FIRES możemy podzielić na trzy okresy [9]:

Faza objawów prodromalnych: prawie zawsze rozpoczyna się banalnie, gorączką często z objawami infekcji górnych dróg oddechowych lub nieżyty żołądkowo-jelitowego [7].

Faza ostra: zwykle po około 4 dniach od pierwszych objawów następują halucynacje, dezorientacja oraz drgawki, które w większości przypadków mają charakter częściowy, rzadziej uogólniony toniczno-kloniczny [4]. Z upływem czasu stan pacjenta pogarsza się, kontakt logiczny z dzieckiem jest ograniczony, drgawki stają się częstsze i bardziej nasilone, szybko przechodząc w stan padaczkowy. Może wystąpić nawet sto napadów dziennie bez odzyskiwania świadomości między napadami [7, 11]. Zwykle gorączka wkrótce ustępuje [9]. Drgawki często dotyczą twarzy – mogą przebiegać pod postacią skurczy mięśni mimicznych ze zwrotem głowy. Ostra faza choroby może trwać od kilku dni do nawet kilku miesięcy.

Faza przewlekła: charakteryzuje się występowaniem padaczki odpornej na leki i upośledzeniem psychoruchowym lub umysłowym oraz zaburzeniami behawioralnymi i poznawczymi. [9],

DIAGNOSTYKA

Obecnie nie ma specyficznego testu potwierdzającego rozpoznanie choroby. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie obrazu klinicznego, po dokładnym wykluczeniu innych możliwych przyczyn. W dostępnym piśmiennictwie wykonywane były następujące badania:

- Rezonans magnetyczny głowy (MRI). Wstępne badania neuroobrazowe są w większości przypadków prawidłowe. Po około tygodniu od pojawienia się drgawek można zaobserwować obrzęk cytotoksyczny obu hipokampów oraz płata skroniowego, po kolejnym tygodniu dodatkowo można zauważyć stwardnienia hipokampów [12]. Natomiast w badaniach powtórzonych po 1 miesiącu stwierdza się uogólniony zanik mózgu z obustronnym zajęciem hipokampa [13]. Można również zauważyć wzmocnienie sygnału w oponach mózgowo-rdzeniowych i hiperintensywność w regionach okołowyspowych [7].
- Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. U około 60% chorych stwierdza się leukocytozę granulo-

cytarną [7, 9]. Można również czasami zaobserwować zwiększoną ilość białka. Prążki oligoklonalne stwierdzono u 30% badanych [7].

- Dotychczasowe badania układu immunologicznego nie dawały jednoznacznych wyników, jednak stwierdzone ostatnio podwyższone miana cytokin prozapalnych wskazują na możliwość zastosowania testów immunologicznych w diagnostyce zespołu [10].
- Testy endokrynologiczne i metaboliczne nie wykazały istotnych, przydatnych diagnostycznie, odchyleń.
- Elektroencefalografia (EEG). Obserwuje się zwiększoną ilość fal wolnych: obustronne i ogniskowe fale wolne w regionie czołowo-skroniowym, ogniskowe iglice w płacie czołowym i skroniowym [4, 9].
- Biopsja mózgu w trudnych diagnostycznie przypadkach. Kramer w swoim opracowaniu poświęconemu 77 przypadkom wykonał biopsję u 13 pacjentów – u 7 z nich stwierdził glejozę a u jednego naciek zapalny opon mózgowo-rdzeniowych [7].

RÓŻNICOWANIE

Diagnostyka różnicowa zespołu FIRES jest niezwykle trudna (tab. I). Przede wszystkim w różnicowaniu bierze się pod uwagę zapalenie mózgu. Za tym rozpoznaniem może przemawiać występowanie gorączki oraz zaburzeń świadomości, którym towarzyszą niepoddające się leczeniu drgawki. W rozwiniętym zapaleniu stwierdza się jednak pleocytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym, niekiedy wirusowy czynnik etiologiczny.

Ze względu na swój zróżnicowany przebieg w różnicowaniu bierze się pod uwagę także zespół Dravet (ciężka miokloniczna padaczka niemowląt). Za ok. 80% przypadków występowania zespołu Dravet odpowiedzialna jest mutacja genu *SCN1A*, kodującego napięciowalnościowy kanał sodowy, występują drgawki padaczkowe wywołane gorączką lub długą ekspozycją na ciepłe powietrze. Często w wywiadzie u dziecka, także u innych członków rodziny stwierdza się drgawki gorączkowe.

Zapalenie mózgu Rasmussena. Do objawów należą częste i silne drgawki, zapalenie mózgu, ośpienie, niedowład połowiczy. W MRI głowy stwierdza się stopniowy zanik zajętej półkuli mózgu oraz objawy zapalenia.

LECZENIE

Ze względu na niejednoznaczną etiologię zespołu zazwyczaj na początku stosowane jest leczenie empiryczne i objawowe: leki przeciwdrobnoustrojowe: acyclovir, ceftriaxone, i wankomycyna oraz leki przeciwdrgawkowe: fenobarbital, fenytoine, benzodiazepiny, lewetiracetam, karbamazepiny, kwas walproinowy, tiopental, topiramet [13].

Większość pacjentów jednak nie reaguje nawet na wysokie dawki leków przeciwpadaczkowych [14]

W literaturze istnieją liczne doniesienia o stosowaniu leczenia dożylnymi wlewami immunoglobulin oraz glikokortykosteroidami (np. metyloprednizolonem), jednak brak jest informacji o udowodnionej ich skuteczności.

W kilku doniesieniach wcześniej wprowadzona dieta ketogenna dała dobre rezultaty [4, 9, 15]. Szczegółowy opis tej diety przedstawiła Nabbout, która wprowadziła

Tabela I. Zespoły neurologiczne wymagające różnicowania z zespołem FIRES**Table I.** Differential diagnosis of FIRES

Jednostki chorobowe Disease classification	Wiek dziecka Age	Przebieg Course of illness	Badanie płynu mózgowo- rdzeniowego Cerebrospinal fluid examination	MRI głowy Head MRI	EEG	Obecność przeciwciał w surowicy Antibodies in serum	Badania genetyczne Genetic testing
Zapalenie mózgu Encephalitis	W każdym wieku	Gorączka, ból głowy, drgawki, splątanie, dezorientacja	Podwyższone stężenie: białka, leukocytów, kw. mlekowego a obniżone: glukozy i jonów chloru	Obrzęk zakrętów, wzrost sygnału w płacie skroniowym i zakręcie obręczy, zmiany ogniskowe w przypadku infekcji HSV	Niespecyficzne, zwolnienie czynności	Przeciwi: HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HHV-6, HHV-7, CMV, EBV, RSV	–
Zespół Dravet Dravet syndrome	Początek < 1. r.ż.	Asymetryczne napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne. Napady związane z nadwrażliwością na światło, podwyższoną temperaturą, stresem emocjonalnym	Niespecyficzne	Początkowo normalne, później zmniejszona objętość i stwardnienie hipokampów	Niespecyficzne	–	W 80% mutacja genu SCN1A
Zapalenie mózgu Rasmussena Rasmussen encephalitis	< 10 r.ż.	Trzy stadia: - jedno lub wieloogniskowe drgawki, przeważnie jednostronne - niedowład połowiczy, zaburzenia czucia, zaburzenia widzenia, dysfagia, dyszartria - ciężkie deficyty poznawcze, porażenie połowicze	Prążki oligoklonalne, niewielka limfocytoza, nieznaczny wzrost białka	Zmiany w jednej półkuli: nieprawidłowości sygnału w korze i podkorowej istocie białej. Zanik korowy mózgu, początkowo w okolicy szczeliny Sylwiusza -> atrofia jednej półkuli mózgu	Zwolnienie czynności podstawowej, rozlane fale wolne w uszkodzonej półkuli, zmiany ogniskowe i wieloogniskowe	U części pacjentów przeciwciała: przeciw Munc 18-1, przeciw α -7 nikotynowemu receptorowi oraz przeciw receptorowi NMDA	Brak dowodów na rodzinne dziedziczenie, możliwe mutacje w STXBP1
FIRES	Zazwyczaj 2.–17. r.ż. średnio ok. 8. r.ż.	3 okresy: - infekcja z gorączką - dezorientacja, drgawki częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne -> stan padaczkowy - padaczka lekooporna, zaburzenia poznawcze	W początkowym okresie badanie może być prawidłowe. W późniejszych stadiach niekiedy obserwuje się nieznaczną pleocytozę granulocytarną	Początkowo bez zmian, po ok. 1 miesiącu uogólniony zanik mózgu z obustronnym zajęciem hipokampa, zmiany hiperintensywność w regionach okołowyspowych	Ogniskowe wyładowania w płacie czołowym i skroniowym z rozlanym spowolnieniem	Przeciwciała anty-GAD, anty-GluR-3, Podwyższone miana cytokin prozapalnych IL1B, ILIRN	U części chorych polimorfizm genu ILIRN

u 9 pacjentów dietę ketogenną w stosunku 4:1 [16]. U 7 z nich uzyskała pozytywną odpowiedź w ciągu 2–4 dni. Mikaeloff i wsp. uzyskali natomiast całkowite ustąpienie drgawek po zastosowaniu diety ketogennej u jednego z dwóch pacjentów, którzy nie reagowali na inne leki [4]. Większość pacjentów wymaga mechanicznej wentylacji przez średnio 41 dni [7].

Gofshteyn i wsp. donieśli ostatnio o skutecznym leczeniu padaczki w zespole FIRES za pomocą cannabidiolu [17]. Po rozpoczęciu terapii u 6 z 7 leczonych zaobserwowano wyraźne zmniejszenie częstości i czasu ich trwania. Jeden pacjent zmarł wskutek powikłań wcześniejszego leczenia (isofluorane). W pozostałej grupie 5 chorych mogło się samodzielnie poruszać, 1 pacjent chodził z pomocą, a 4 z nich mogło się porozumiewać werbalnie.

Pojawiło się także pojedyncze doniesienie o skutecznym leczeniu chorego z zespołem FIRES za pomocą leku Anakinra (antagonista receptora ludzkiej interleukiny 1). Doniesienie to wydaje się potwierdzać słuszność koncepcji o immunologicznym podłożu zespołu [18].

Jedną z możliwie skutecznych metod jest terapia elektrowstrząsowa, której zastosowanie u pacjenta z FIRES jako pierwsi opisali lekarze z Hiszpanii. Metoda ta została zastosowana u 4-letniego pacjenta [19].

ROKOWANIE

Rokowanie w zespole FIRES jest złe. Śmiertelność w ostrej fazie choroby sięga 30% [7]. Po uzyskaniu kontroli nad stanem padaczkowym i stopniowym odstawieniu leków dzieci odzyskują świadomość, jednak u dwóch trzecich

pacjentów obserwuje się ciężkie upośledzenie funkcji poznawczych. Młodszy wiek wystąpienia choroby wiąże się z cięższym upośledzeniem funkcji poznawczych [7]. Prawie wszyscy pacjenci mają ciężką przewlekłą padaczkę. W obserwacjach późnych ujętych w pracy Kramera badającego grupę 77 pacjentów stwierdzono, że 93% pacjentów miało oporną na leczenie padaczkę częściową prostą lub złożoną, której towarzyszyły deficyty poznawcze różnego stopnia [7].

PODSUMOWANIE

Opisy chorych spełniających kryteria zespołu FIRES istnieją w piśmiennictwie medycznym od wielu lat. Dopiero jednak w ostatnich latach pojawiły się prace analizujące przebieg kliniczny i wyniki leczenia tych chorych. W dostępnym piśmiennictwie nadal brak jest jednoznacznych rekomendacji co do rozpoznawania i leczenia tego zespołu. W rozpoznawaniu zespołu pomocne mogą być przebieg kliniczny oraz charakterystyczna ewolucja zmian w MRI. Według naszego rozeznania niniejsze opracowanie jest pierwszą w polskim piśmiennictwie medycznym próbą przedstawienia aktualnej wiedzy na temat tego, obarczonego wysoką śmiertelnością, zespołu.

PÍSMIENICTWO

- [1] Sahin M., Menache C.C., Holmes G.L., et al.: Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001; 42: 1461–1467.
- [2] Baxter P., Clarke A., Cross H., et al.: Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure* 2003; 12: 379–387.
- [3] Wilder-Smith E.P., Lim E.C., Teoh H.L., et al.: The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* 2005; 34: 417–420.
- [4] Mikaeloff Y., Jambaqué I., Hertz-Pannier L., et al.: Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Research* 2006; 69: 67–79.
- [5] Sakuma H., Awaya Y., Shiomi M., et al.: Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2010; 121: 251–256.
- [6] van Baalen A., Häusler M., Boor R., et al.: Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010; 51: 1323–1328.
- [7] Kramer U., Chi C.S., Lin K.L., et al.: Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011; 52: 1956–1965.
- [8] Varadkar S., Cross J.H.: Rasmussen Syndrome and Other Inflammatory Epilepsies. *Semin Neurol* 2015; 35: 259–268.
- [9] Caraballo R.H., Reyes G., Avaria M.F., et al.: Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure* 2013; 22: 553–559.
- [10] Saitoh M., Kobayashi K., Ohmori I., et al.: Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *Journal of the Neurological Sciences* 2016; 368: 272–276.
- [11] Nabbut R., Vezzani A., Dulac O., et al.: Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurology* 2011; 10: 99–108.
- [12] Rivas-Coppola M., Shah N., Choudhri A., et al.: Chronological Evolution of Magnetic Resonance Imaging Findings in Children With Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Pediatric Neurology* 2016; 55: 22–29.
- [13] Ismail F.Y., Kossoff E.H., AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: Multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011; 52: 185–189.
- [14] Agarwal A., Sabat S., Thamburaj K., et al.: Hippocampal Changes in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES). *Pol J Radiol* 2015; 80: 391–394.
- [15] Pardo C.A., Nabbut R., Galanopoulou A.S.: Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: Rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics* 2014; 11: 297–310.
- [16] Nabbut R., Mazza M., Hubert P.: Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) *Epilepsia* 2010; 51: 2033–2037.
- [17] Gofshiteyn J.S., Wilfong A., Devinsky O., et al.: Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *Journal of Child Neurology* 2016 (in press).
- [18] Kenney-Jung D. L., Vezzani A., Kahoud R.J., et al.: Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Annals of Neurology* 2016 (in press).
- [19] Miras Veiga A., Conejo Moreno D., Gómez Menéndez A.I., et al.: Effectiveness of Electroconvulsive Therapy for Refractory Status Epilepticus in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Neuropediatrics* 2016 (in press).

Adres do korespondencji:

Emilia Danel-Leśkow, ul. Płocka 15/2, 01-231 Warszawa, e-mail: emcia08@gmail.com