

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Su febrilia infekcija susijęs epilepsijos sindromas (FIRES): klinikinio atvejo aprašymas ir
literatūros apžvalga**
Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Case Report and Literature Review

Justina Taujanskaitė, VI kursas, 15 gr.

Klinikinės medicinos institutas
Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Jurgita Grikinienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2022-05-18

Studento elektroninio pašto adresas: justina.taujanskaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Su febrilia infekcija susijęs epilepsijos sindromas yra itin reta, blogos prognozės epilepsija, dažniausiai paveikianti prieš tai buvusių sveikus 4 - 9 metų vaikus. Sindromas pasireiškia po nespecifinės febrilinės infekcijos greitai išsivystančia užsitęsusia superrefraktorine epilepsine būkle. Ši ūminė fazė gali tęstis iki kelių mėnesių, dažniausiai be ryškesnio atsako į gydymą vaistais nuo epilepsijos. Šiuo metu dažnai epilepsinę būklę pavyksta nuslopinti tik anestetikais, todėl yra dedamos pastangos išsiaiškinti iki šiol nežinomą sindromo etiologiją, tikintis pritaikyti veiksmingą gydymą. Naujausi duomenys rodo daug žadančius rezultatus taikant ketogeninę dietą bei anakinrą, rekombinantinį žmogaus interleukino 1 receptoriaus antagonistą. Po ūminės fazės prasideda lėtinė, kuriai būdinga gydymui atspari epilepsija ir neurologiniai sutrikimai be klinikinio pagerėjimo. Šiame darbe apžvelgiama literatūra apie šį sindromą bei pristatomas 4 metų amžiaus pacientas su tipine sindromo eiga, kuriam ūminėje fazėje siekiant suvaldyti traukulius, kurie buvo atsparūs gydymui vaistais nuo epilepsijos, buvo atlikta kaliozotomija – didžiosios smegenų jungties (*corpus callosum*) perpjovimas. Kaliozotomija jau ilgą laiką taikoma kaip paliatyvus vaistams atsparios epilepsijos gydymo būdas, tačiau literatūroje iki šiol nėra aprašytas jos taikymas su febrilia infekcija susijusiam epilepsijos sindromui.

Raktažodžiai: su febrilia infekcija susijęs epilepsijos sindromas, FIRES, traukuliai, refrakterinė epilepsinė būklė.

SUMMARY

Febrile infection-related epilepsy syndrome is a very rare epilepsy with poor outcomes, which most often strikes previously healthy 4 - 9 year old children. The syndrome manifests with prolonged superrefractory *status epilepticus* after an unspecified febrile infection. The acute phase can last up to a few months, frequently without response to the treatment with antiepileptic drugs. Currently most often *status epilepticus* is suppressed only with anesthetics, therefore efforts are being made to elucidate the so far unknown etiology of the syndrome in the hope of applying effective treatment. Recent data show promising results with a ketogenic diet and anakinra, a recombinant human interleukin 1 receptor antagonist. The acute phase is followed by chronic, characterized by treatment-resistant epilepsy and neurological disorders without marked clinical improvement. This paper reviews the literature on this syndrome and presents a 4-year-old patient with a typical course of the syndrome, who had seizures resistant to antiepileptic drugs and underwent a corpus callosotomy (an incision of the *corpus callosum*) in the acute phase in order to control the seizures. Callosotomy has long been used as a palliative treatment for drug-resistant epilepsy, but its application to febrile infection-related epilepsy has not been described in the literature.

Keywords: febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES, seizures, refractory status epilepticus.

ĮVADAS

Su febrilia infekcija susijęs epilepsijos sindromas (angliškai – febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) laikomas naujai pasireiškusios refrakterinės epilepsinės būklės (angl. new onset refractory status epilepticus, NORSE) subkategorija (1). Tai klinikinė būklė, kurios metu bet kokio amžiaus pacientui, nesergančiam epilepsija ir neturinčiam kitos neurologinės patologijos, išsivysto refrakterinė epilepsinė būklė be aiškios ūminės struktūrinės, toksinės ar metabolinės priežasties; diagnozuoti sindromui būtina febrilinė infekcija, prasidedanti nuo 2 savaičių iki 24 valandų iki *status epilepticus* pradžios, su karščiavimu arba be jo epilepsinės būklės pradžioje (1). Tokį atnaujintą apibrėžimą pateikė tarptautinė ekspertų grupė 2018 metais, norėdama standartizuoti terminologiją ir pagerinti komunikaciją tarp mokslininkų, klinicistų bei pacientų (2).

FIRES pirmą kartą tokiu pavadinimu literatūroje paminėtas 2010 metais van Baalen et al., autoriams siekiant apimti iki tol skirtingais pavadinimais aprašytus panašius klinikinius atvejus bei sindromo akronimu atkreipti dėmesį į greitą, destruktivų ir dažnai mirtiną būklės progresavimą (3).

FIRES yra retas sindromas, neturintis specifinių diagnostikos požymių ar metodų, ir yra diagnozuojamas tik atmetus kitas patologijas, todėl iki šiol buvusiam sveikam vaikui po febrilios infekcijos išsivystęs *status epilepticus* lieka klinikinis iššūkis priežastiai nustatyti bei gydyti (4).

Darbo tikslas yra išanalizuoti šį retą su febrilia infekcija susijusį epilepsijos sindromą konkrečiau atvejo ir literatūros kontekste.

Gautas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas paciento duomenų panaudojimui baigiamojo darbo rengimui pridedamas 1 priede.

ATVEJO APRAŠYMAS

4 metų 1 mėnesio amžiaus berniukas stacionarizuotas į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vaikų intensyviosios terapijos skyrių dėl karščiavimo, židinių veido traukulių su generalizacija bei sąmonės sutrikimo.

Pacientas susirgo ūmiai prieš 5 paras: pirmą parą pasireiškė subferilus karščiavimas, antrą parą tapo febriliu karščiavimu, gydymui skirtas amoksicilinas. Trečią ligos dieną karščiavimo fone įvyko apie 40 min trukmės generalizuotas toninių-kloninių traukulių priepuolis, pacientas greitosios medicinos pagalbos automobiliu atvežtas į gyvenamosios vietos miesto ligoninę. Atlikus tyrimus ir negalint atmesti bakterinio encefalito diagnozės (likvoro citozė, baltymo padidėjimas 0,65 g/l (norma 0,1-0,43 g/l) skirtas ceftriaksonas bei simptominis *status epilepticus* gydymas diazepamu, fenobarbitaliu, valproine rūgštimi. Penktą ligos parą būklei negerėjant, kartojantis traukuliams, pacientas pervežtas į VUL SK Vaikų intensyviosios terapijos skyrių.

Anamnestiškai pacientui prieš 1 metus yra buvęs febrilinių traukulių priepuolis. Paciento raida atitiko normą. Šeimoje diagnozuota epilepsija mamos pusseserei.

VUL SK Vaikų intensyvosios terapijos skyriuje paciento būklė buvo labai sunki: sutrikusi sąmonė (Glazgo komų skalėje 5: atsimerkimas 1, kalbėjimas 1, motorika 3), sprando raumenų rigidiškumas, teigiamas viršutinis Brudzinskio refleksas. Karščiavimo fone kartojosi židiniai veido raumenų miokloniniai, kloniniai trūkčiojimai, išplintantys į generalizuotus toninius-kloninius traukulius, dėl kurių vystėsi apnėjos epizodai su desaturacija iki 56%. Tęstas gydymas ceftriaksonu, negalint atmesti *Herpes simplex* sukkelto encefalito papildomai skirtas gydymas acikloviru bei deksametazonu. Traukuliams slopinti skirtas diazepamai, midazolamas, fenobarbitalis.

Kartojantis traukuliams su apnėjos epizodais, pacientas antrą hospitalizacijos VUL SK parą intubuotas, pradėta taikyti dirbtinė plaučių ventiliacija. Pacientui atlikti tyrimai ir jų rezultatai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Hospitalizacijos metu atlikti diagnostiniai tyrimai ir jų rezultatai.

Tyrimas	Rezultatas
Instrumentiniai tyrimai	
Galvos smegenų kompiuterinė tomografija	Be pataloginių židinių pakitimų, darinių. Retrocerebelinė arachnoidinė cista. Hospitalizacijos eigoje be dinamikos.
Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija	Be matomų židinių pokyčių. Minimaliai akcentuotas kontrastinės medžiagos kaupimas leptomeningealiai. Subtentorialiai dešinėje retrocerebeliariai arachnoidinė cista, be masės efekto. Hospitalizacijos eigoje be dinamikos.
Elektroencefalograma	Židinių traukulių būklė su išplitimu abipus: stebimos ritminių pikų iškrovos kairėje arba dešinėje hemisferoje, su ritmo ir amplitudės dinamika iki delta bangų, nuolat alternuojant bei kartais išplintant abipus. Tarp priepuolių fiksuojamos trumpos, kiek sulėtinto pagrindinio smegenų žievės bioelektrinio aktyvumo atkarpos. Hospitalizacijos eigoje be esminės dinamikos, iškrūvio slopinimo fenomenas neregistruotas vaistais slopinant smegenų veiklą.
Likvoro tyrimai	
Biocheminis ištyrimas	Pirma punkcija (pirmą parą ligoninėje pagal gyvenamąją vietą): rasta padidėjusi baltymo

	koncentracija (0,65g/l, norma 0,1-0,43 g/l) ir pleocitozė. Antra punkcija (pirmą hospitalizacijos VUL SK parą): norma (baltymas 0,38g/l, leukocitai 1/ µl).
HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV-6	nerasta
<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus beta-haemolyticus B gr.</i> , <i>E.coli</i>	nerasta
Neuroboreliozės antikūnai	neigiami
Tuberkuliozinio meningoencefalito antikūnai	neigiami
Kraujo tyrimai	
HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV-6	rasti antikūnai prieš EBV (IgM neigiami, IgG indeksas teigiamas: 3,95)
Bakterinių meningitų sukėlėjų PGR	nerasta
Laimo ligos antikūnai (IgM, IgG)	neigiami
Erkinio encefalito antikūnai (IgM, IgG)	neigiami
Autoimuninio encefalito antikūnų mozaika (Anti-NMDAR; Anti-AMPA1; Anti-AMPA2; Anti-CASPR2; Anti-LGI1; Anti-GABAR B1/B2)	neigiama
Pasiutligės viruso PGR	neigiamas
Skydliaukės funkcija: ATPO	norma

Sutrupinimai: HSV-1 – *Herpes simplex 1* virusas, HSV-2 – *Herpes simplex 2* virusas, VZV – *Varicella zoster* virusas, CMV – citomegalovirusas, EBV – Epšteino-Baro virusas, HHV-6 – 6 tipo žmogaus *Herpes* virusas, IgM – imunoglobulinas M, IgG – imunoglobulinas G, anti-NMDAR – antikūnai prieš N-metil-D-aspartato receptorių, anti-AMPA1 – antikūnai prieš alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolio propionato 1 receptorių, anti-AMPA2 – antikūnai prieš alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolio propionato 2 receptorių, anti-CASPR2 – antikūnai prieš baltymą asocijuotą su kontaktiniu 2, Anti-LGI1 – antikūnai prieš inaktyvuotą leucino gliomą 1, Anti-GABAR B1/B2 – antikūnai prieš B1/B2 gama-amino sviesto rūgšties receptorių, PGR – polimerazės grandininė reakcija, ATPO – antitirodinė peroksidazė.

Eigoje pacientui toliau kartojosi židiniai traukuliai (kairės veido pusės lūpos kampo, voko mioklonijos), kylantys spontaniškai bei išprovokuojami kontakto metu, praeinantys savaime.

Febrilaus karščiavimo fone traukuliai užsitęsdavo (nuo kelių sekundžių iki >5 min) bei generalizuodavosi (kairės ir dešinės plaštakos, pėdų trukčiojimas). Nepaisant skiriamo gydymo išliko atkaklus febrilus karščiavimas, židininis epilepsiforminis aktyvumas su generalizacija.

Atlikus tyrimus ir atmetus infekcines ūminio encefalito priežastis nutrauktas acikloviras bei ceftriaksonas (atitinkamai 3 ir 10 hospitalizacijos VUL SK parą). Įtariant autoimuninį encefalitą skirtos intraveninės imunoglobulino infuzijos, deksametazonas, vėliau metilprednizolonas, prednizolonas.

Traukuliams slopinti midazolamo nuolatine infuzija pakeista valproinės rūgšties nuolatine infuzija, vėliau – tiopentalio nuolatine infuzija. Skirtas manitolis, acetazolamidas. Nesant efekto skirtas papildomas gydymas levetiracetamu, gabapentinu, topiramatu, rituksimabu. Apibendrinta medikamentų, skirtų traukuliams suvaldyti, trukmė pateikiama 1 paveiksle. Užsitęsęs generalizuotiems traukuliams naudotos papildomos benzodiazepinų ar natrio oksibutirato dozės. Toliau išliko sunkiai koreguojamas febrilus karščiavimas, mažintas medikamentinėmis (parecetamolis, ibuprofenas, diklofenakas, nimesulidas, drotaverinas, klemastinas) ir fizinėmis vėsinimo priemonėmis.

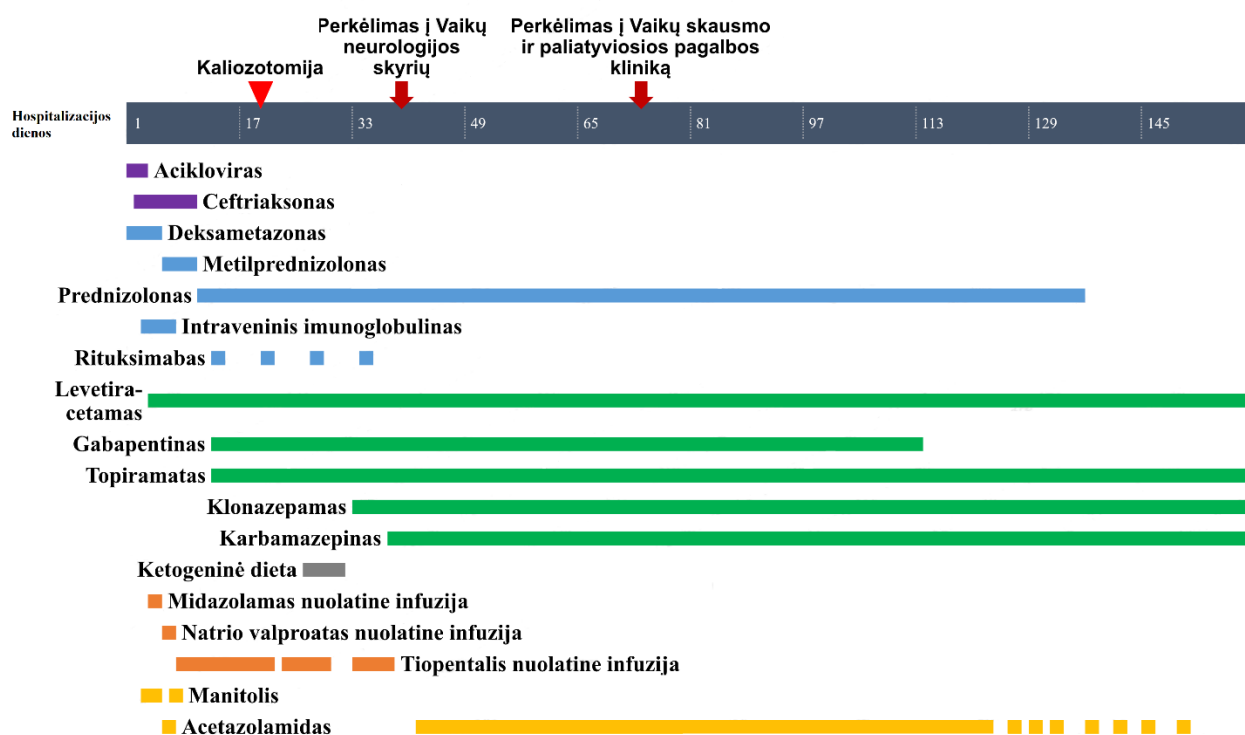
Gydymo eigoje (9 parą) pacientui diagnozuotas dinaminis ileus: papūstas pilvas, gausus oro išsiskyrimas su skrandžio sultimis per nazogastrinę zondą, gausus vėmimas, ultragarsu matyta vangė žarnyno peristaltika, apžvalginėje pilvo rentgenogramoje stebėtos stipriai išpūstos plonojo žarnyno kilpos, oro-skysčio paviršiai. Atlikta skrandžio dekompresija per nazogastrinę zondą, laikinai sustabdytas maitinimas, palikti tik skysčiai, skirtas simetikonas per zondą. Po dviejų parų peristaltika vėl buvo išklausoma, tačiau pacientas maitinimo per zondą netoleravo (iškart po maitinimo atsirado vėmimas), todėl pradėtas parenterinis maitinimas. Gyvybinių funkcijų užtikrinimui pacientui suformuota gastrostoma ir tracheostoma. Po savaitės pacientas pradėjo toleruoti maitinimą pro gastrostomą, todėl palaispniui nutraukta parenterinė mityba.

Esant būklei be dinamikos skiriant maksimalias vaistų dozes, neradus encefalitą ar kitų traukulius sukeliančių priežasčių bei išsėmus konservatyvaus gydymo galimybes 19-tą hospitalizacijos VUL SK parą pacientui atlikta totalinė kaliozotomija. Po operacijos traukulinis aktyvumas sumažėjęs (stebimos veido, galūnių mioklonijos), eigoje traukuliai suretėjo, sumažintos antiepilepsinių vaistų dozės. Atmetus kontraindikacijas, įvesta ketogeninė dieta, tačiau pacientui jos netoleruojant (vėmimas po kiekvieno maitinimo), dieta nutraukta. Dinamikoje atjungta dirbtinė plaučių ventiliacija (33 parą), pacientas kvėpavo spontaniškai per tracheostomą be papildomo deguonies, nekarščiavo, traukuliai susilpnėjo.

Pacientas 39-tą hospitalizacijos dieną perkeltas iš intensyviosios terapijos skyriaus į Vaikų neurologijos skyrių tolimesniam gydymui. Pacientui koreguotas medikamentinis gydymas, paskirtų vaistų (levetiracetamas, topiramatas, gabapentinas, klonazepamas, acetazolamidas)

fone pirmą savaitę kartojosi daugybieniai (>40 per parą, daugiausia dienos metu) trumpi (iki 1-2 min.) židiniai motoriniai priepuoliai: atsimerkimas, akių nuokrypis ir fiksavimas į dešinę, ritminiai vokų judesiai, lūpų trūkčiojimas, seilėtekis priepuolio pabaigoje. Vėliau klinikinių priepuolių nebepastebima. Eigoje prasmingas kontaktas, judesiai neatsirado. Tolimesniam gydymui ir priežiūrai berniukas 65-tą hospitalizacijos dieną perkeltas į Vaikų skausmo ir paliatyviosios pagalbos kliniką

Vaikų skausmo ir paliatyviosios pagalbos klinikoje pašalintas tracheostominis vamzdelis, pacientas kvėpavo pats. Dalį maisto maitinant pradėjo valgyti pats. Pagerėjo motorika – geba pats pasiversti ant šono, sėdėti, stovėti, eina vedamas. Kognityvinės funkcijos išliko sutrikusios. Esant stabiliai pagerėjusiai paciento būklei, vaistų fone nebesikartojant traukuliams (levetiracetamas 875mg ryte ir 750mg vakare (85,5mg/kg/p), topiramatas 100mg ryte ir 75mg vakare (9,2mg/kg/p), klonazepamas 0,5mg 2 k/p, karbamazepinas 300mg 2 k/p), pacientas išrašytas namo praėjus 5,5 mėn nuo hospitalizacijos pradžios.



1 paveikslas. VUL SK gydymui naudotų medikamentų apibendrinimas.

Po hospitalizacijos pabaigos pusmečio eigoje pacientas pakartotinai hospitalizuotas dar tris kartus gydymo koregavimui dėl atsiradusių daugybinių (iki 170 k/parą) trumpalaikių (iki 1 min.) traukulių. Kartojosi panašaus pobūdžio priepuoliai: židiniai motoriniai su lūpų patrūkčiojimu ir kairiųjų galūnių įsitempimu; toninis dešiniųjų galūnių įsitempimas ir žvilgsnio fiksacija į dešinę, po to atsirandantis kairiųjų galūnių trūkčiojimas. EEG registruotas židininis epilepsiforminis aktyvumas. Neurologinė būklė: pacientas sąmoningas; kontakto akimis, verbaliai ar neverbaliai nepalaikė, paliepiamų nesuprato ir nevykdė; galvinių nervų veikla nebuvo sutrikusi (trumpalaikis žvilgsnio

fiksavimas, akių judesiai galimi visomis kryptimis, veido mimika simetriška, rijimas nesutrikęs); geba savarankiškai atsisėsti, eiti vedamas, valgyti maitinamas; sausgyslių ir antkaulio refleksai išgauti, simetriški, patologiniai refleksai neišgauti. Hospitalizacijos metu skirtas manitolis, nitrazepamas, pridėtas prednizolonas, pakartotinai bandant įvesti ketogeninę dietą pacientas jos netoleravo – atsirado vėmimas. Koreguotas gydymas vaistais nuo epilepsijos: padidintos dozės karbamazepino (iki 400mg 2k/p) ir klonazepamo (iki 0,5mg 3k/p), tęstas gydymas levetiracetamu ir topiramatu – efektas trumpalaikis (apie 1 mėn.), nepaisant taikomo prieštraukulinio gydymo keletą-kelioliką kartų per dieną kartojosi židiniai traukuliai.

Atlikus galvos smegenų MRT ir KT tyrimus 12 mėn. po ligos pradžios stebėti nauji pakitimai: vidinės hidrocefalijos vaizdas, platus kairys šoninis skilvelis, vidurio linijos struktūrų dislokacija į dešinę, į gliozinius panašūs pakitimai aplink dešinio šoninio skilvelio kontūrus. Esant aprašytiems pakitimams pacientui Vaikų neurochirurgijos skyriuje skubiai implantuotas ventrikuloperitoninis šuntas. Po 2,5 sav. pacientas operuotas pakartotinai ir implantuotas klajoklio nervo stimulatorius.

Gydymas tęsiamas vaistais: karbamazepinas 600mg 2k/p (52 mg/kg/p), klonazepamas 1mg 3k/p (0,13 mg/kg/p), topiramatas 100mg 2k/p (8,7 mg/kg/p), lamotriginas 35mg ryte ir 40 mg vakare, pridėtas prednizolonas 25mg 2k/p, mofetilio mikofenolatas 500mg 2k/p, bei *nervus vagus* stimuliacija. Priešuoliai kartojasi 10-16 kartų per parą: židiniai trumpi – akių užvertimas, nistagmas, rankos fleksija. Neurologinė būklė išlieka be žymesnės dinamikos: pacientas sąmoningas, prasmingo kontakto nėra; savarankiškai atsisėda, eina vedamas, gali valgyti ir gerti maitinant pats; sausgyslių ir antkaulio refleksai išgaunami, simetriški, patologiniai refleksai neišgaunami; nėra dubens organų kontrolės.

LITERATŪROS APŽVALGA IR ATVEJO APTARIMAS

Literatūros paieška buvo atlikta nuo 2022 kovo 1 d. iki 2022 kovo 31 d. PubMed duomenų bazėje naudojant raktažodžius „*febrile infection-related epilepsy syndrome*“. Buvo peržiūrėti ne senesni nei 2010 metų viso teksto straipsniai, išspausdinti anglų kalba.

Epidemiologija

Su febrilia infekcija susijęs epilepsijos sindromas yra labai retas: pagal tyrimus, atliktus Vokietijoje, skaičiuojama, kad tarp vaikų ir paauglių metinis sergamumas yra 1/1 000 000, o paplitimas 1/100 000 (5). Tikrasis sergamumas ir paplitimas gali būti didesnis, nes, nesant specifinių diagnostinių testų, diagnozė nustatoma tik remiantis klinikiniu vaizdu ir atmetus kitas diagnozes, todėl dėl panašaus pasireiškimo gali būti neteisingai diagnozuojamas encefalitas (4).

Sindromas dažniau pasireiškia berniukams (6), o etninės ar šeiminės predispozicijos aprašyta nėra (4,7).

Anksčiau FIRES buvo skirtas tik vaikų amžiuje pasireiškusiam sindromui apibūdinti (atitinkamai NORSE (angl. new-onset refractory status epilepticus) – suaugusiųjų amžiuje), tačiau

ekspertų sutarimu nuo 2018 metų laikoma, kad su febrilia infekcija susijęs epilepsijos sindromas gali būti diagnozuojamas bet kurioje amžiaus grupėje, jei būklė atitinka sindromo apibrėžimą (2). Visgi sindromas dažniausiai nustatomas vaikams tarp 4 ir 9 metų (6).

Etiologija ir etiopatogenezė

FIRES etiologija iki šiol nėra aiški (4). Dvifazė eiga leidžia manyti apie infekcijos išprovokuotą procesą, o ne apie smegenyse atsiradusią infekciją (3,6).

Viena iš pirmųjų teorijų kėlė prielaidą apie autoimuninę sindromo etiologiją, tačiau šios teorijos pradedama atsisakyti (4,8), nes nėra pakankamai įrodymų apie esančius autoantikūnus prieš neuronų antigenus ir nėra efektyvaus atsako į imunoterapinį gydymą gliukokortikosteroidais, intraveniniu imunoglobulinu, plazmaferezėmis (5,9).

Šiuo metu daugiausiai diskutuojama apie neurouždegiminę teoriją: pagal ją pirminė sisteminė infekcija sąlygoja uždegiminių molekulių atsipalaidavimą, kurios aktyvuoja įgimto imuniteto mechanizmus glijos ląstelėse, neuronuose ir hematoencefalinio barjero ląsteliniame komponente labiausiai į traukulius linkusiose smegenų vietose, taip sukeliama neurouždegiminė kaskada, prisidedanti prie epileptogenezės (4,10). Tyrimai atskleidė padidėjusią prouždegiminių citokinų ir chemokinių koncentraciją cerebrospinaliniame skystyje FIRES atveju (11). Manoma, kad centrinės nervų sistemos uždegiminiame atsake ir epileptogenezėje dalyvauja interleukinas 1 beta (IL-1 β), interleukinas 6 (IL-6) ir tumoro nekrozės faktorius alfa (TNF- α) (12). Turima informacija apie pacientams atliktas galvos smegenų biopsijas taip pat palaiko neurouždegiminę teoriją: preparatuose stebėta gliozė (3,6), leptomeninginiai uždegiminiai infiltratai (6). Imunologiniais tyrimais nustatytas sutrikęs Toll receptorių (angl. Toll-like receptor, TLR) (TLR3, TLR4, TLR7/8 ir TLR9) atsakas, kuris galimai nulemia susilpnėjusią fagocitozę ir sumažėjusį reguliacinių T ląstelių kiekį, taip apsunkinant infekcijos sukeltą epileptogenezę provokuojančių veiksnių suvaldymą (13). Visgi nėra tikslaus paaiškinimo, kaip sisteminis uždegimas sukelia pokyčius centrinėje nervų sistemoje (4).

Kadangi yra žinoma, kad vaikų amžiuje pasireiškiančios sunkios epilepsijos formos (pavyzdžiui, Dravet sindromas) gali būti nulemtos *de novo* mutacijų, svarstoma ir apie genetinę FIRES kilmę (14). Tačiau atlikus genetinius tyrimus nenustatytos mutacijos SCN1A (angl. sodium voltage-gated channel alpha subunit 1), PCDH19 (angl. protocadherin 19) ir POLG (angl. DNA polymerase gamma) genuose, sukeliančios panašios klinikos epilepsijas (7,14). Taip pat nerasta reikšmingų sąsajų su konkrečiais žmogaus leukocitų antigenų aleliais (15). Tačiau viename tyrime rasta stipri sąsaja tarp FIRES ir RN2 alelio pasikartojimo dažnio IL-1RN gene, koduojančiame interleukino 1 receptoriaus antagonistą (IL-1Ra); variacijos šiame alelyje lemia didesnę IL-1 β kiekį ir mažesnę IL-1Ra kiekį (16). Disbalansas tarp šių citokinų gali lemti patologinę prouždegiminę būklę (16).

Eksperimentiniai *status epilepticus* modeliai parodė, kad kilęs traukulinis aktyvumas pats savaime gali būti neurouždegimo trigeris, prisidedantis prie įgimto imuniteto aktyvavimo traukulių paveiktose smegenų vietose (4). Taip sukuriama ydingas ratas, galimai lemiantis epilepsinės būklės išsivystymą (4).

Atsižvelgiant į tai, kad su febrilia infekcija susijusio epilepsijos sindromo gydymas standartiniais metodais dažnai nėra sėkmingas, toliau yra ieškoma patofiziologijos mechanizmų, siekiant sudaryti veiksmingas gydymo strategijas ir pagerinti išėtis (9).

Klinikiniai simptomai ir požymiai

Sindromo eiga yra dvifazė: pradiniai febrilios infekcijos požymiai ir vėliau (po 24 valandų – 2 savaitių) pasireiškiantys traukuliai (3). Traukulių fazė dar skirstoma į ūminę ir lėtinę (17).

Pirminė infekcija dažnai būna lengva viršutinių kvėpavimo takų infekcija ar gastroenteritas (6), tačiau daugeliu atveju lieka nenustatyta (18). Pusei pacientų pirmojo traukulių epizodo metu febrilus karščiavimas jau būna nuslopęs (6), gali būti 1-2 dienų besimptomis laikotarpis iki traukulių pradžios (4). Aprašyti FIRES atvejai kartu su sporadine hemofagocitine limfocitocitoze (19,20), keliami hipotezė, kad galbūt tie patys veiksniai sukelia abi ligas (20).

Pirmasis traukulių epizodas dažniausiai būna užsitęsęs (82%), generalizuojasi (77%) (3). Prasidėjus traukuliams, jų dažnis greitai didėja, dažniausiai per kelias dienas išsivysto užsitęsusi superrefraktorinė epilepsinė būklė (17), kartu progresuoja ir encefalopatija (2). Užsitęsusi superrefraktorinė epilepsinė būklė pagal ekspertų sutarimą suprantama kaip epilepsinė būklė, išliekanti ne trumpiau kaip 7 paras nepaisant skiriamo adekvataus gydymo, įskaitant ir anestetikus (1). Vaikai ūminėje ligos fazėje patiria šimtus traukulių priepuolių per parą (17). Traukuliai dažniausiai su sąmonės sutrikimu, židininiai motoriniai, veido mioklonijos, generalizuojasi į toninius-kloninius (6), tarp traukulių išlieka sąmonės sutrikimas (6). Ūminės traukulių fazės trukmė – nuo kelių dienų iki kelių mėnesių (18).

Du iš trijų pacientų turi nedidelę pleocitozę (<10 ląstelių/ μ l) ir nedaug padidėjusį baltymų kiekį cerebrospinaliniame skystyje (17), nors tokie tyrimų rezultatai gali būti atsiradę dėl intensyvaus traukulinio aktyvumo, o ne dėl specifinio etiologinio veiksnio (17).

Elektroencefalogramose (EEG) registruojamos židininės iškrovos (59%), difuzinis bangu sulėtėjimas (41%) (3). Nagrinėjant iki medikamentais sukeltos komos užrašytas EEG, viename tyrime buvo pastebimi galimai specifiniai FIRES pokyčiai: laipsniškas priepuolių (klinikinių ir subklinikinių) dažnėjimas iki prasidedant refrakterinei epilepsinei būklei, EEG fone specifinės aukštos (20–30 Hz) delta bangos (angl. extreme delta brush, EDB) bei specifinė elektrinė traukulių struktūra (židininės greitos bangos, pereinančios į ritminius pikas ar pikas-banga kompleksus) (21). Nors ši viena išnagrinėta atvejų serija nėra pakankama patvirtinti specifinius šiam sindromui radinius

EEG, tai leidžia planuoti tolimesnius tyrimus siekiant patvirtinti ar atmesti galimai diagnostinius požymius (21).

Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) ligos pradžioje dažniausiai nebūna jokių pokyčių (3,6,22). Kitai pacientų daliai (iki 41%) stebėti signalo intensyvumo pokyčiai temporalinėse (3), hipokampo (3,6,22) bei kitose smegenų zonose (23). Aprašyta toliau eigoje išsivystanti hipokampo zonos atrofija (24,25) ir sklerozė (22), atrofija kitose smegenų zonose (3,6), ventrikulomegalija (23) bei smegenėlių tūrio sumažėjimas (22). Anksčiausiai atrofija aprašyta praėjus 2-3 savaitėms nuo ligos pradžios (23). Kaip galimai išskirtinis požymis aprašyta signalo hiperintensyvumas galvos smegenų užtvoroje (lot. *claustrum*) T2 ir FLAIR (angl. fluid attenuated inversion recovery) sekose (26). Taip pat aprašytas grįžtamas didžiosios smegenų jungties *splenium* pažeidimas (ligos pradžioje stebimas hiperintensyvus signalas T2 ir FLAIR sekose, kuris eigoje normalizuojasi) (27). Keletui pacientų fiksuotas padidėjęs židininis ar difuzinis kontrastinės medžiagos kaupimas leptomeningealiai (23).

Kompiuterinė tomografija (KT) yra mažo jautrumo tyrimas nustatyti pakitimamas šio sindromo metu (23), todėl pokyčių dažniausiai neaptinkama (25).

Pozitronų emisijos tomografijoje matomos hipometabolinės zonos abipus žievėje temporoparietaliai ir orbitofrontaliai ir koreliuoja su neuropsichologiniu kalbos, elgesio ir atminties deficitu (4).

Diagnostika

FIRES galima įtarti, jei prieš tai buvusiam sveikam vaikui po ligos su febriliniu karščiavimu 24 valandų – 2 savaičių eigoje staiga išsivysto *status epilepticus*, atsparus net anestetikams, ir yra atmetamas infekcinis encefalitas (4) bei kitos epilepsinės būklės priežastys (18).

Anamnestiškai pacientai neturi epilepsijos, kitų lėtinių ligų, būdingas normalus psichomotorinis vystymasis, retais atvejais yra buvę febriliniai traukuliai; šeiminė anamnezė taip pat neinformatyvi (4).

Klinikiniu ištyrimu turėtų būti siekiama nustatyti gydomas refrakterinės epilepsinės būklės priežastis, nes, nesant specifinio testo, FIRES diagnozuojamas atmetimo būdu (18). Tyrimai turėtų būti atliekami kaip galima greičiau bei kartu paraleliai taikant gydymą (4,28). Gydymo eigoje taip pat rekomenduojamas psichologinis ištyrimas bent vieną kartą prieš išleidžiant pacientą iš ligoninės (4). Rekomenduojami tyrimai (4) pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojamas ištyrimas siekiant atmesti gydomas refrakterinės epilepsinės būklės priežastis.

Visiems pacientams:

Kraujo tyrimai	Bendrasis kraujo tyrimas, eritrocitų nusėdimo greitis, elektrolitų, šlapalo, C reaktyviojo baltymo, kepenų fermentų koncentracija kraujo serume.
	Autoimuniniai antikūnai kraujo serume (antinukleariniai antikūnai (ANA), antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA), antitiroidinė peroksidazė, antikūnai prieš neuronų paviršiaus antigenus).
	Virusų serologija (<i>Herpes simplex</i> 1 ir 2 virusas, <i>Varicella zoster</i> virusas, Epšteino-Baro virusas, enterovirusai, žmogaus imunodeficito virusas 1 ir 2); bakterijų serologija (<i>T.pallidum</i> , <i>C.pneumoniae</i> , <i>B.henselae</i> , <i>M.pneumonia</i> , <i>C.burnetii</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>C.psittaci</i>); kraujo kultūra bakterijoms ir grybams.
Cerebrospinalinio skysčio ištyrimas	Ląstelių kiekis, baltymo, gliukozės, laktato koncentracija, citologija, imunoelektroforezė.
	Antikūnų prieš neuronų paviršiaus antigenus panelė ir anti-glutamato rūgšties dekarboksilazės antikūnai.
	Citologija ir kultūros bakterijoms ir grybams, įskaitant <i>M.tuberculosis</i> .
	PGR tyrimas <i>Herpes simplex</i> 1 ir 2 virusui, <i>Varicella zoster</i> virusui, Epšteino-Baro virusui, žmogaus imunodeficito virusui 1 ir 2, <i>C.pneumonia</i> , <i>C.burnetii</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>C.psittaci</i> .
Galvos smegenų MRT (T2 ir FLAIR sekose): pradinė ir ligos eigoje.	
Toksikologinis ištyrimas	
Elektroencefalograma (EEG) bei nuolatinis EEG monitoravimas	
Pasirinktiniais atvejais:	
Retų infekcijos sukėlėjų paieška (įtariant imunosupresinę būklę)	Serologija <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>H.capsulatum</i> , <i>T.gondii</i> .
	Likvoro citologinis ištyrimas dėl grybų bei PGR dėl <i>T.gondii</i> , žmogaus poliomaviruso 2, citomegaloviruso, 6 tipo žmogaus <i>Herpes</i> viruso, parvovirusų.
Ištyrimas dėl paveldimų metabolinių ligų	Laktatdehidrogenazės, amoniako koncentracija kraujo serume, šlapimo ištyrimas, kt.
	Raumenų ar kepenų biopsija įtariant mitochondriopatijas.
Genetiko konsultacija ir genetinis ištyrimas (pvz., mutacijos POLG1, SCN1A ir PCDH19 genuose)	
Likvoro neopterinino, citokino, <i>tau</i> baltymo koncentracijos	
Pozitronų emisijos tomografija	
Smegenų biopsija – išskirtiniais atvejais siekiant atmesti encefalitą ar vaskulitą	

Sutrumpinimai: PGR – polimerazės grandininė reakcija.

Diferencinė diagnostika

Esant *status epilepticus* dažniausiai nustatomos kitos šią būklę sukeliančios priežastys – antiepilepsinių vaistų nutraukimas ar pakeitimas, intoksikacija, centrinės nervų sistemos infekcijos, struktūriniai smegenų pažeidimai ar metaboliniai sutrikimai (29). Surinkus išsamią anamnezę, atlikus neurologinę apžiūrą ir pagrindinius tyrimus, būklės, turinčios specifinį gydymą, dažniausiai gali būti atmestos per pirmąsias 48 valandas (30).

Dėl sindromo klinikinės eigos (infekcijos požymiai prieš atsirandant neurologinei simptomatikai), dažnai pirmiausiai yra įtariamas encefalitas, net ir nenustačius likvoro infekcinių patogenų (3).

Kitos dažniausios ligos, su kuriomis turėtų būti diferencijuojamas FIRES, pateikiamos 3 lentelėje.

3 lentelė. Pagrindinė FIRES diferencinė diagnostika.

Liga	Nuo FIRES padedantys atskirti simptomai ir požymiai
Febriliniai traukuliai, febrilinė epilepsinė būklė	Traukuliai atsiranda praėjus <24 val. nuo karščiavimo pradžios, būdinga aukšta temperatūra traukulių atsiradimo momentu (1).
Bakterinis encefalitas	Randamas specifinis patogenas.
HSV1 sukeltas encefalitas	Temporalinių sričių pokyčiai vaizdiniuose tyrimuose (28). Randamas specifinis patogenas.
Kitų virusų sukeltas encefalitas	Galimi papildomi simptomai: bėrimas, adenopatija, ataksija (28). Randamas specifinis patogenas.
Anti-NMDA receptorių encefalitas	Būdingas prodromas su judėjimo sutrikimais, elgesio pokyčiais (30), pykčio priepuoliais (28). Randami specifiniai antikūnai (vėliausiai per 2 savaites nuo ligos pradžios); EEG stebimos specifinės delta bangos (angl. extreme delta brush) (28).
Limbinis encefalitas	Būdingas ne toks ūmus pasireiškimas; pasireiškia atminties sutrikimu, disorientacija ir vėliau atsirandančiais židininiais traukuliais (23). MRT ryškūs signalo pokyčiai temporalinėse srityse (23). Randami specifiniai antikūnai (23). Patognomoniniai veido ir brachialiniai distoniniai traukuliai (kai encefalitas asocijuotas su anti-LGI1 antikūnais) (28).
Dravet sindromas	Pasireiškia jaunesniame amžiuje (vidutiniškai 6 mėn. amžiuje);

	jautrumas karščiavimui išlieka ir po pirminio pasireiškimo; žinoma genetinė etiologija: 75 proc. atveju randama mutacija SCN1 gene (14).
Mitochondriopatijos	Traukuliai atsiranda kartu su metaboliniu stresu (pvz., karščiavimu); jautrumas karščiavimui išlieka ir po pirminio pasireiškimo (2). Likvore randamas padidėjęs laktatas (28).
Kriptogeninis NORSE	Dažniau pasitaiko jaunų suaugusiųjų amžiuje; būdingesnis moterims; nebūtinai prieš <i>status epilepticus</i> būna karščiavimo epizodas; yra atsakas į imunoterapiją (4).
Ūmus diseminuotas encefalomyelitas (angl. acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)	Traukuliai nėra pagrindinis klinikinis simptomas (būdinga ataksija); MRT daugiausiai pakitimai baltojoje medžiagoje (23).
Hashimoto encefalopatija	Būdingi psichiatriniai skundai (haliucinacijos, elgesio sutrikimai, kt.); randama padidėjusi antitiroidinės peroksidazės koncentracija serume (4).

Sutrumpinimai: Anti-LGII1 antikūnai – antikūnai prieš inaktyvuotą leucino gliomą 1.

Gydymo principai

Su febrilia infekcija susijusio epilepsijos sindromo gydymas yra kompliktuotas. Dažniausiai yra reikalingas ilgalaikis paciento gydymas intensyviosios terapijos skyriuje (6), o sėkmingas ligos suvaldymas yra retas, nepaisant skiriamo gydymo įvairiais vaistų deriniais (3). Taip pat nėra sisteminių apžvalgų, kurios išsamiai palygintų gydymo metodus, skirtingos gydymo galimybės aprašomos nedidelėse atvejų serijose (4).

Galima išskirti 4 sindromo gydymo aspektus (19):

1. Bendrosios palaikomosios priemonės;
2. Priepuolių suvaldymui skiriami medikamentai ir priemonės;
3. Imunoterapija;
4. Pirminės febrilios infekcijos gydymas.

Bendrosioms palaikomosioms priemonėms priskiriama ilgalaikė dirbtinė plaučių ventilacija bei jos komplikacijų (pvz., pneumonija) gydymas, pakankamos mitybos užtikrinimas, pragulų prevencija, giliųjų venų trombozės prevencija, pasyvi fizioterapija, taip pat ilgalaikis šeimos konsultavimas, psichologinė pagalba (19).

Antrasis aspektas – epilepsijos priepuolių slopinimas. Yra žinoma, kad FIRES atveju atsakas į vaistus nuo epilepsijos yra prastas ir reikalinga polifarmacija norint pasiekti efektą (19). Pacientai gauna 2-16 antiepilepsinius vaistus (mediana 6) (6), dažniausiai vienintelis epilepsinę būklę nutraukiantis gydymas yra didelių dozių barbitūratų skyrimas (31), o literatūroje aprašytas atvejis, kai *status epilepticus* buvo suvaldytas tik inhaliacinių anestetikų (sevoflurano) pagalba (32).

Intraveninis barbitūratų skyrimas (aprašoma iki 20 mg/kg/val tiopentalio dozė) ligos pradžioje iki iškrūvio slopinimo (angl. burst suppression) fenomeno nustatymo EEG turėtų būti standartinis gydymas (33). Terapinis efektas turėtų būti vertinamas pagal EEG fiksuojamus priepuolius, nes dalis jų gali būti subklinikiniai, kurie taptų klinikiniais mažinant vaistų dozes (33). Didelėmis dozėmis vartojami barbitūratai neišvengiamai lemia širdies ir kvėpavimo sistemos slopinimą, todėl reikalinga dirbtinė plaučių ventiliacija, dažnai – ir parenterinis maitinimas dėl išsivysčiusio paralitinio ileuso (33). Be to, ilgesnis slopinimo anestetikais laikotarpis siejamas su prastesnėmis kognityvinėmis išeitimis (34,35). Manoma, kad pasiekus iškrūvio slopinimo fenomeną EEG, traukulius galima pradėti slopinti vaistų nuo epilepsijos kombinacijomis, todėl rekomenduojama palaipsniui nutraukti intraveninius barbitūratų ir ieškoti tinkamo vaistų nuo epilepsijos derinio, nes veiksmingumas kiekvienam atvejui yra individualus (33).

Ilgą laiką vartojant vaistus nuo epilepsijos taip pat atsiranda nepageidaujamas vaistų poveikis, dažniausiai – kepenų funkcijos sutrikimai bei hiperergijos vaistams sindromas (33). Taip pat galima venų trombozė dėl ilgalaikio kateterių naudojimo vaistams intraveniškai skirti (33), aritmijos kaip vaistų šalutinis poveikis (36). Deja, kartu vartojant keletą vaistų kombinacijas, dažnai yra sunku išskirti vieną nepageidaujamą poveikį sukeltantį vaistą (33). Esant prastam atsakui į standartinius vaistus, ieškoma kitų būdų slopinti traukulius. Aprašytas teigiamas lidokaino ir magnio sulfato ($MgSO_4$) kombinacijos poveikis epilepsinei būklei nuslopinti (37).

Ketogeninė dieta, pritaikyta ūminėje fazėje, sumažina traukulių dažnį (38,39) bei duoda geresnius kognityvinius rezultatus vėlyvoje fazėje (40). Rekomenduojama kuo anksčiau atpažinus būklę pradėti ketogeninę dietą, galbūt net laikyti pirmos eilės gydymu ūminėje fazėje (17) ir įvesti per pirmą savaitę nuo traukulių pradžios (30). Gali būti taikomas parenterinis maitinimas, iki kol bus įmanoma enterinė dieta (t.y. taikant dirbtinę plaučių ventiliaciją, esant gastroplegijai ar kitiems virškinimo trakto sutrikimams kai kontraindikuotinas enterinis maitinimas) (38). Aprašyta, kad net ir lėtinėje fazėje pradėjus šią dietą, galima sumažinti epilepsijos priepuolių dažnį (41).

Mažos imties tyrime 6 iš 7 pacientų buvo nustatytas teigiamas kanabidiolio (maksimali dozė 25 mg/kg/d) poveikis traukulių skaičiaus sumažinimui, ypač vėlyvoje fazėje (42).

FIRES atveju bandoma taikyti klajoklio nervo stimuliacija, kuri jau 30 metų yra vienas labiausiai paplitusių neuromoduliacijos būdų gydyti vaistams atsparią epilepsiją; aprašytas sėkmingas

pritaikymas (43). Klajoklio nervo stimuliacija daliai pacientų sumažina traukulių dažnį, pagerindama gyvenimo kokybę ir sumažindama hospitalizacijos poreikį lėtinėje fazėje (31).

Aprašyti du klinikinės būklės pagerėjimo atvejai pritaikius giliųjų smegenų stimuliaciją abipus *nucleus centromedianus* (44,45). Dėl nedidelio atvejų skaičiaus nėra tiksliai žinomi geriausi parametrai giliųjų smegenų stimuliacijai FIRES bei kitos kilmės refrakteriniam *status epilepticus* atveju, tačiau pranešama apie gerus rezultatus naudojant 130 Hz dažnio ir 90-120 μ s trukmės bangas (44).

Aprašyti du pacientai su geromis išeitimis (Glazgo išeičių skalėje 4), kuriems šalia medikamentinio gydymo buvo taikoma hipotermija (tikslinė šlapimo pūslės temperatūra 33°C) (46). Hipotermija buvo inicijuota anksti gydymo eigoje (po 8 ir 12 val. po hospitalizacijos), taikyta atitinkamai 5 ir 3 paras, po to atšildant per 1°C per dieną iki 36°C. Pirmam pacientui pasireiškė trumpalaikė hipokalemija praėjus 48 val. nuo hipotermijos pradžios, tačiau daugiau kitų komplikacijų nepastebėta. Aprašyta nedaug hipotermijos pritaikymo atvejų, todėl reikalingi tolimesni tyrimai (46).

Chirurginis gydymas FIRES atveju nėra aprašytas, tai nėra patrauklus pasirinkimas dėl EEG stebimų iškrovų abiejuose smegenų pusrutuliuose ir nenustatant vieno epilepsinio židinio (31).

Trečias gydymo aspektas – imunoterapija – remiasi šiuo metu labiausiai palaikoma neuroūdegimine teorija ir tyrimuose nustatyta padidėjusia tam tikrų citokinų koncentracija likvoro. FIRES gydymui, neveikiant alternatyviems vaistų deriniams, jau ir anksčiau buvo skiriamas nespecifinis imunomoduliacinis gydymas gliukokortikosteroidais ir intraveniniu imunoglobulinu, nors apie poveikį traukuliams pakankamai duomenų negauta (33). Taip pat rituksimabo skyrimas nedavė efekto (31). Literatūros duomenimis, paskyrus anakinrą, rekombinantinį žmogaus IL-1 receptoriaus antagonistą, teigiamas atsakas pastebimas daugiau kaip 50% pacientų, o vaistas dažniausiai yra gerai toleruojamas (12). Rekomenduotina anakinrą pradėti per pirmas dvi savaites nuo traukulių pasireiškimo, nes manoma, kad tai pagerintų ir traukulių kontrolę, ir neurokognityvines išeitis lėtinėje fazėje (30). Šiuo metu anakinra patvirtinta daugiausiai reumatologinių ligų gydymui, todėl jos skyrimas FIRES atveju yra *off-label* (30). Taip pat gautas geras atsakas paskyrus tocilizumabą NORSE (12) ir FIRES (47) turintiems pacientams: dalinė ar visiška traukulių kontrolė pasiekta beveik visuose iki šiol aprašytuose atvejuose. Rekomenduojama atsargiai skirti anakinrą ir tocilizumabą kartu dėl galimo didesnio šalutinio poveikio bei imunosupresijos (30). Gautas geras atsakas į šiuos vaistus parodo citokinų vaidmenį FIRES patogenezėje (33).

Pirminės febrilios infekcijos gydymas būtų karščiavimo slopinimas ir kitas simptominis gydymas (19).

Galiausiai, lėtinės fazės gydymas yra simptominis, siekiant suvaldyti likusią refrakterinę epilepsiją, dažniausiai reikalinga polifarmacija dėl epilepsijos atsparumo vaistams (48).

Prognozė

Prognozė yra nepalanki, daugiausiai priklauso nuo traukulių trukmės ir sunkumo (49). Praėjus keletui savaičių po ligos pradžios radiologiniuose tyrimuose jau gali būti stebima smegenų atrofija, o kliniškai – neurologiniai sutrikimai (4). Refrakterinė epilepsija išlieka 93% pacientų: ūminė fazė palaipsniui pereina į lėtinę, kurioje toliau tęsiasi traukulių priepuoliai, arba traukuliai atsinaujina praėjus kelioms savaitėms – 3 mėnesiams po ūminės fazės suvaldymo (6). Traukuliai būna židininiai, kai kuriems pacientams generalizuojasi (6). Ši lėtinė fazė dažniausiai lieka stabili – nestebimas ūminės fazės pasikartojimas, kognityviniai sugebėjimai daugiau neregresuoja. Tačiau pilnas funkcijų atsistatymas yra veikiau išskirtinis atvejis, nes FIRES nulemti pokyčiai dažniausiai yra negrįžtami (4). Trečdaliui pacientų nustatoma sunki protinė negalia (21).

Dalis pacientų lieka vegetacinėje ar minimaliai sąmoningoje būklėje (3). Miršta 10-30% pacientų (21).

Atvejo aptarimas

Pristatytas atvejis atitinka FIRES apibrėžimą bei turi tipiską sindromui klinikinę eigą: sveikam, be neurologinių ligų 4 metų berniukui po nespecifinės febrilinės infekcijos išsivystė epilepsinė būklė, atspari standartiniams gydymo būdams. Išskirtinis klinikinis požymis šiame atvejuje yra tai, kad šalia *status epilepticus* išliko sunkiai suvaldomas karščiavimas. Literatūroje pabrėžiama, kad karščiavimas gali baigtis iki traukulių pradžios, dažniausiai temperatūra nėra aukšta, tačiau aprašytame atvejuje febrili temperatūra buvo vienas iš traukulius dar labiau provokuojančių veiksnių ūminėje sindromo fazėje. Taip pat tokio ilgalaikio karščiavimo priežastis liko neišaiškinta neradus infekcijos sukėlėjų ar kitų galimų priežasčių.

Rasti neurofiziologiniai bei MRT požymiai taip pat būdingi sindromui. EEG fiksuotos židininės iškrovos alternuojančios abejuose hemisferose, kartais su išplitimu abipus, tarp traukulių – difuzinis bangų sulėtėjimas, nors galimai specifinių FIRES požymių nebuvo aptikta. MRT rastas kontrastinės medžiagos kaupimas leptomeningealiai taip pat gali būti būdingas FIRES. MRT stebėta arachnoidinė cista buvo atmesta kaip negalinti sukelti pasireiškusios simptomatikos. Kiti tyrimai, kaip ir aprašytais FIRES atvejais, buvo neinformatyvūs. Rasti infekcinės mononukleozės IgG, tačiau jie nerodo ūminio proceso organizme.

Pacientas buvo gydomas įvairiais vaistų deriniais be didesnio poveikio traukulių dažniui, tai būdinga šiam sindromui. Gydymo metu nebuvo taikomas nuolatinis EEG monitoravimas, todėl tikslus klinikinių ir subklinikinių traukulių dažnis nebuvo žinomas, apie būklės dinamiką buvo sprendžiama iš kliniškai stebimų priepuolių. Dėl ilgalaikės medikamentinės komos išsivystė komplikacija – dinaminis ileus, tai žinoma komplikacija dėl ilgalaikio anestetikų skyrimo. Ketogeninės dietos, kuri literatūroje aprašyta kaip turinti teigiamą poveikį, pacientas netoleravo, jos nepavyko pritaikyti ir vėliau bandant dar kelis kartus. Esant neveiksmingam medikamentiniam gydymui, pacientui atlikta totalinė kaliozotomija. Po jos židininiai traukuliai nebesigeneralizuodavo,

tačiau ženkliaus ilgalaikio pagerėjimo pastebėta nebuvo, išliko vis atsinaujinantys daugybiniai židininiai priepuoliai.

Pacientą toliau gydant įvairiais vaistų nuo epilepsijos deriniais ryškaus klinikinio pagerėjimo nebuvo: išlieka gydymui atspari epilepsija bei sutrikusios motorinės ir kognityvinės funkcijos. Toliau tikimasi efekto iš klajoklio nervo stimuliacijos, stipinami stimuliacijos parametrai.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Su febrilia infekcija susijęs epilepsijos sindromas yra retas neaiškios etiologijos sindromas, po nespecifinės infekcijos su febriliu karščiavimu dažniausiai pasireiškiantis sunkiai suvaldoma užsitęsusia superrefraktorine epilepsine būkle bei turintis blogą prognozę.

Klinikiniame darbe rekomenduojama vaikui su *status epilepticus* ir anamnezėje paskutinių savaičių bėgyje žinomu karščiavimu, atmetus kitas dažniausias ligas, įtarti su febrilia infekcija susijusį epilepsijos sindromą. Sindromo atveju epilepsinei būklei nuslopinti efektyviausios didelės barbitūratų dozės, kurios keičiamos vaistų nuo epilepsijos deriniu elektroencefalogramoje pasiekus iškrūvio slopinimo fenomeną. Rekombinantinis žmogaus interleukino 1 receptoriaus antagonistas anakinra bei ketogeninė dieta turėtų būti taip pat svarstomi kaip gydymo priemonės. Totalinė kaliozotomija gali užkirsti kelią židininį priepuolių generalizavimuisi, tačiau pačių židininį priepuolių skaičiaus ligos eigoje nesumažina.

Dėl sindromo retumo tik multicentriniai tyrimai gali surinkti pakankamai duomenų analizėms, todėl rekomenduojama visus diagnozuotus atvejus išsamiai aprašyti.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nababout R, Demeret S, Loddenkemper T, ir kt. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018 m. balandžio;59(4):739–44.
2. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, ir kt. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018 m. balandžio;59(4):745–52.
3. van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlmann G, ir kt. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2010 m. liepos;51(7):1323–8.

4. van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2017 m. vasario;48(1):5–18.
5. van Baalen A, Häusler M, Plecko-Startinig B, Strautmanis J, Vlaho S, Gebhardt B, ir kt. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics*. 2012 m. rugpjūčio;43(4):209–16.
6. Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, ir kt. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011 m. lapkričio;52(11):1956–65.
7. Appenzeller S, Helbig I, Stephani U, Häusler M, Kluger G, Bungeroth M, ir kt. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is not caused by SCN1A, POLG, PCDH19 mutations or rare copy number variations. *Dev Med Child Neurol*. 2012 m. gruodžio;54(12):1144–8.
8. Venkatesan A, Benavides DR. Autoimmune encephalitis and its relation to infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 m. kovo;15(3):3.
9. Pardo CA, Nabbout R, Galanopoulou AS. Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: Rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics*. 2014 m. balandžio;11(2):297–310.
10. Varadkar S, Cross JH. Rasmussen Syndrome and Other Inflammatory Epilepsies. *Semin Neurol*. 2015 m. birželio;35(3):259–68.
11. Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, Chu S, Pope A, Gill D, ir kt. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: Elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia*. 2019 m. rugpjūčio;60(8):1678–88.
12. Costagliola G, Depietri G, Michev A, Riva A, Foadelli T, Savasta S, ir kt. Targeting Inflammatory Mediators in Epilepsy: A Systematic Review of Its Molecular Basis and Clinical Applications. *Front Neurol*. 2022 m.;13:741244.

13. Hsieh MY, Lin JJ, Hsia SH, Huang JL, Yeh KW, Chang KW, ir kt. Diminished toll-like receptor response in febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Biomed J.* 2020 m. birželio;43(3):293–304.
14. Carranza Rojo D, Harvey AS, Iona X, Dibbens LM, Damiano JA, Arsov T, ir kt. Febrile infection-related epilepsy syndrome is not caused by SCN1A mutations. *Epilepsy Res.* 2012 m. birželio;100(1–2):194–8.
15. Helbig I, Barcia G, Pendziwiat M, Ganesan S, Mueller SH, Helbig KL, ir kt. Whole-exome and HLA sequencing in Febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 m. rugpjūčio;7(8):1429–35.
16. Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, Tanaka Y, Tanaka K, Inoue T, ir kt. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *J Neurol Sci.* 2016 m. rugsėjo 15 d.;368:272–6.
17. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2020 m. rugpjūčio;62(8):897–905.
18. Hon KL, Leung AKC, Torres AR. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018 m.;12(2):128–35.
19. Meenakshi-Sundaram S, Sankaranarayanan M, Jeyaraman M, Ayyappan C, Karthik SN, Pandi S. Super refractory status in a case of Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome due to hemophagocytic lymphocytic histiocytosis. *Epilepsia Open.* 2021 m. kovo;6(1):22–7.
20. Farias-Moeller R, LaFrance-Corey R, Bartolini L, Wells EM, Baker M, Doslea A, ir kt. Fueling the FIRES: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia.* 2018 m. rugsėjo;59(9):1753–63.
21. Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, Schreiber JM, Carpenter JL. Early ictal and interictal patterns in FIRES: The sparks before the blaze. *Epilepsia.* 2017 m. rugpjūčio;58(8):1340–8.
22. Rivas-Coppola MS, Shah N, Choudhri AF, Morgan R, Wheless JW. Chronological Evolution of Magnetic Resonance Imaging Findings in Children With Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2016 m. vasario;55:22–9.

23. Culleton S, Talenti G, Kaliakatsos M, Pujar S, D'Arco F. The spectrum of neuroimaging findings in febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A literature review. *Epilepsia*. 2019 m. balandžio;60(4):585–92.
24. Agarwal A, Sabat S, Thamburaj K, Kanekar S. Hippocampal Changes in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES). *Pol J Radiol*. 2015 m.;80:391–4.
25. Byler DL, Grageda MR, Halstead ES, Kanekar S. Rapid onset of hippocampal atrophy in febrile-infection related epilepsy syndrome (FIRES). *J Child Neurol*. 2014 m. balandžio;29(4):545–9.
26. Muccioli L, Pensato U, Di Vito L, Messia M, Nicodemo M, Tinuper P. Teaching NeuroImage: Claustrum Sign in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Neurology*. 2022 m. kovo 8 d.;98(10):e1090–1.
27. Fatuzzo D, Giuliano L, Mainieri G, Sortino G, Sofia V, Zappia M. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in an adult patient: an early neuroradiological finding. *Neurol Sci*. 2019 m. lapkričio;40(11):2407–10.
28. Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure*. 2019 m. gegužės;68:72–8.
29. Serino D, Santarone ME, Caputo D, Fusco L. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 m.;15:1897–903.
30. Koh S, Wirrell E, Vezzani A, Nabbout R, Muscal E, Kaliakatsos M, ir kt. Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. *Epilepsia Open*. 2021 m. kovo;6(1):62–72.
31. Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, Bailey CA, Scheffer IE, Freeman JL, ir kt. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia*. 2012 m. sausio;53(1):101–10.
32. L'Erario M, Roperto RM, Rosati A. Sevoflurane as bridge therapy for plasma exchange and Anakinra in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia Open*. 2021 m. gruodžio;6(4):788–92.

33. H S, A H, I K. Neurocritical care and target immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Biomedical journal* [Prieiga per internetą]. 2020 m. birželio [žiūrėta 2022 m. balandžio 11 d.];43(3). Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330681/>
34. Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, ir kt. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): does duration of anesthesia affect outcome? *Epilepsia*. 2011 m. spalio;52 Suppl 8:28–30.
35. Lam SK, Lu WY, Weng WC, Fan PC, Lee WT. The short-term and long-term outcome of febrile infection-related epilepsy syndrome in children. *Epilepsy Behav*. 2019 m. birželio;95:117–23.
36. Lee HF, Chi CS. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up. *Seizure*. 2018 m. kovo;56:53–9.
37. Chou IC, Lai HC, Tsai FJ, Chang YT, Lin SS, Hong SY, ir kt. Marked improvement in febrile infection-related epilepsy syndrome after lidocaine plus MgSO₄ treatment in a 12-year-old girl. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016 m.;6:6–9.
38. Peng P, Peng J, Yin F, Deng X, Chen C, He F, ir kt. Ketogenic Diet as a Treatment for Super-Refractory Status Epilepticus in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Front Neurol*. 2019 m.;10:423.
39. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, ir kt. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010 m.;51(10):2033–7.
40. Li WJ, Xue CL, Zhang Y, Wu LH, Chen DM, Chen F, ir kt. Ketogenic diet (KD) therapy in the acute phase of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a case report. *Transl Pediatr*. 2021 m. rugsėjo;10(9):2392–7.
41. Obara K, Ono T. Ketogenic Diet for a Young Adult Patient With Chronic-Phase Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Cureus*. 2022 m. vasario;14(2):e22099.
42. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, ir kt. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *J Child Neurol*. 2017 m. sausio;32(1):35–40.

43. Luo T, Wang Y, Lu G, Zhou Y, Wang Y. Vagus nerve stimulation for super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome: a pediatric case report and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2021 m. lapkričio 11 d.;
44. Hect JL, Fernandez LD, Welch WP, Abel TJ. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of FIRES. *Epilepsia Open.* 2022 m. kovo;7(1):187–93.
45. Sa M, Singh R, Pujar S, D'Arco F, Desai N, Eltze C, ir kt. Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation and Anakinra treatment for FIRES - Two different outcomes. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 m. rugsėjis;23(5):749–54.
46. Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, Wang HS, CHEESE Study Group. Therapeutic hypothermia for febrile infection-related epilepsy syndrome in two patients. *Pediatr Neurol.* 2012 m. gruodžio;47(6):448–50.
47. Stredny CM, Case S, Sansevere AJ, Son M, Henderson L, Gorman MP. Interleukin-6 Blockade With Tocilizumab in Anakinra-Refractory Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES). *Child Neurol Open.* 2020 m. gruodžio;7:2329048X20979253.
48. Rachfalska N, Pietruszewski J, Paprocka J. Dramatic Course of Paediatric Cryptogenic Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome with Unusual Chronic Phase Presentation-A Case Report with Literature Study. *Brain Sci.* 2021 m. rugpjūčio 2 d.;11(8):1030.
49. Patil SB, Roy AG, Vinayan KP. Clinical profile and treatment outcome of febrile infection-related epilepsy syndrome in South Indian children. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016 m. birželio;19(2):188–94.

Priedas 1. Sveikatos priežiūros įstaigos administracijos leidimas dėl klinikinių duomenų naudojimo baigiamajame darbe



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2021-11-18 Nr. SR-6371
| 2021-09-23 Nr. GR-8576

justina.taujanskaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Justina Taujanskaitė** rengdama mokslinį darbą „Su febrilia infekcija susijęs epilepsijos sindromas (FIRES): klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė J. Grikinienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direkoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt