

## 病例报告

# 热性感染相关癫痫综合征 2 例报告

魏红玲 魏玲 汤亚南

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

**病例 1:** 患儿, 女, 15 岁, 因发热 4 d、抽搐 4 次入院。入院前 4 d 患儿出现发热, 体温最高 38℃, 伴恶心呕吐, 偶有头痛, 就诊于当地诊所, 给予头孢类抗生素静脉滴注治疗, 患儿无好转, 精神逐渐变差。入院前 5 h 患儿突然出现抽搐, 表现为双眼向一侧凝视, 牙关紧闭, 口周青紫, 口吐白沫, 四肢强直, 双上肢抖动, 大小便失禁, 持续约 4 min 缓解, 头颅 CT 检查未见异常, 由河北某医院转入我院治疗。转运途中发生 3 次抽搐, 表现同前, 抽搐发作间期不能唤醒, 意识不清。既往健康, 否认惊厥史及头部外伤史。否认惊厥类疾病家族史。入院体查: 体温 39℃, 脉搏 96 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 89/67 mm Hg, 意识不清, 双侧瞳孔等大等圆, 直径 5 mm, 瞳孔对光反射灵敏, 无口腔溃疡, 心肺腹查体未见异常。神经系统体查: 颅神经感觉及运动体查患儿不能配合, 双侧鼻唇沟对称, 上肢肌张力升高, 下肢肌张力正常, 深浅反射均未引出, 病理征阴性。血常规检查: 白细胞  $8.55 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 125 g/L, 中性粒细胞比例 63.2%, 淋巴细胞比例 31.7%。电解质、血糖正常。肝功能、肾功能正常, 肌酸激酶升高 (7724 U/L), 血氨、乳酸正常。3 次腰穿脑脊液常规及生化检查正常。脑脊液病毒检测 (单纯疱疹病毒 1 型和 2 型、肠道病毒、柯萨奇病毒、EB 病毒、巨细胞病毒) 及细菌检测均为阴性。结核、隐球菌检测阴性。血浆抗核抗体、抗双链 DNA 抗体和抗中性粒细胞胞浆抗体等均为阴性。脑电图示背景活动持续性慢波, 右侧前颞区尖波放电。头颅 CT 检查正常。2 次头颅磁共振扫描正常。

入院后初步诊断为病毒性脑炎, 给予阿昔洛韦 (10 mg/kg, q8h) 静脉滴注。入院第 2 天给予

头孢曲松钠 (2 g/日, qd) 静脉滴注抗感染; 甲基强的松龙冲击治疗 (剂量 500 mg/日), 连续应用 3 d; 丙种球蛋白静脉滴注 (20 g/日), 连续应用 3 d; 同时给予甘露醇降颅压治疗 (q6h)。患儿仍有持续高热, 频繁惊厥发作, 表现为全身性大发作, 每日发作数十次, 发作间期处于昏迷状态。患儿入院当日加用苯巴比妥钠 (首剂 0.2 g, 维持量 0.15 g, bid), 无好转, 间断给予地西洋静脉注射或水合氯醛灌肠止惊治疗。入院第 2 日加用托吡酯 (200 mg, bid)、德巴金 (首剂为 15 mg/kg, 每小时 1 mg/kg 维持) 治疗。入院第 3 天加用咪达唑仑 (首剂 0.2 mg/kg, 每分钟 3~10  $\mu$ g/kg 维持), 患儿全身性发作次数由十余次减少至 5 次/日, 出现频繁部分性发作。之后相继加用左乙拉西坦 (首剂 2000 mg, 维持量 1000 mg, bid)、丙泊酚 (首剂 60 mg, 维持量每小时 1 mg/kg)、维库溴铵 (3 mg/h)。同时给予气管插管保证通气, 并加强物理降温力度 (冰毯物理降温)。患儿体温由高热转为中低热, 全身性发作次数减少, 转为部分发作。患儿既往健康, 发热后出现难以控制的惊厥, 抗癫痫药物治疗无效, 病原学检查均为阴性, 修正诊断为热性感染相关性癫痫综合征 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)。入院第 13 天, 患儿突然出现心率下降, 给予心外按压及肾上腺素应用后好转, 家属担心预后, 要求放弃治疗出院。出院后当日死亡。

**病例 2:** 患儿, 女, 9 岁, 因间断发热 4 d、抽搐 1 次入院。患儿于入院前 4 d 出现发热, 体温最高 39.8℃, 伴头痛、头晕, 无呕吐。入院前 3 d 诊断为“上呼吸道感染”, 给予阿奇霉素口服;

[收稿日期] 2013-11-03; [接受日期] 2014-01-20

[作者简介] 魏红玲, 女, 硕士, 住院医师。

入院前1 d 体温降至正常,精神反应好转;半天前再次出现发热,体温最高39.7℃。入院前3 h 出现抽搐,表现为意识丧失,双眼向一侧凝视,牙关紧闭,口唇发绀,口吐白沫,双手握拳,时有抖动,四肢肌张力无明显升高,给予按压人中,持续约20 min 缓解,就诊于我院急诊科。给予赖氨比林退热、地西洋静脉注射、甘露醇静脉滴注后收入院治疗。既往健康,否认热性惊厥史,否认惊厥类疾病家族史。体查:体温39℃,脉搏100次/min,呼吸26次/min,血压110/70 mm Hg,嗜睡,体查不能配合,双瞳孔等大等圆,直径3 mm,对光反射正常,心肺腹及神经系统体查未见异常。血常规检查:白细胞 $7.9 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比例68.3%,淋巴细胞比例23.6%;电解质、血糖、肝功能、电解质、肾功能正常,血钙正常,血氨正常;住院期间进行3次腰穿检查,脑脊液常规、生化以及压力均正常,细菌涂片、抗酸染色、真菌检测均阴性,脑脊液细菌培养阴性,病毒检查(单纯疱疹病毒1型和2型、肠道病毒、柯萨奇病毒、EB病毒、巨细胞病毒)阴性。脑电图:背景活动弥漫性高幅慢波,棘慢波爆发出。头颅CT及MRI检查均正常。

入院后初步诊断为病毒性脑炎。给予更昔洛韦(5 mg/kg, bid)抗病毒治疗;丙种球蛋白(0.4 g/kg)治疗,连续应用5 d;甘露醇降颅压治疗。患儿发热逐渐好转,体温转为低热。但仍有频繁惊厥,加用抗癫痫药物:苯巴比妥钠首剂0.2 g,之后每日5 mg/kg,分2次给予;丙戊酸钠首剂20 mg/kg,5 mg/(kg·h)持续静脉滴注。患儿频繁惊厥发作,每日发作十余次,表现为全身性大发作,持续数分钟,发作间期处于昏迷状态。加用地西洋持续静脉滴注,间断予以水合氯醛灌肠。入院第4天加用托吡酯鼻饲(每日10 mg/kg),患儿转为部分性发作,持续数分钟至数小时不等。住院治疗6 d后,转入其他医院进一步治疗。回顾性诊断为FIRES。

**讨论:** FIRES多见于儿童,由发热所诱发。临床主要分为3期:(1)发热感染期;(2)反复或难治惊厥持续状态(急性期);(3)难治性癫痫及认知功能减退期(慢性期)。德国一项前瞻性研究证实,在儿童和青少年中,每年发病率1/1 000 000<sup>[1]</sup>。此疾病的预后差,10年的回顾性研

究显示病死率为11.7%<sup>[2]</sup>。

FIRES诊断依据主要为:既往健康的儿童,早期常以高热及频繁抽搐为主要表现,表现为严重的难治性癫痫持续状态,或者多种癫痫形式发作,持续至少1周,病因学检查均为阴性,经过多种治疗无效<sup>[2]</sup>。同时需除外中枢神经系统感染、自身免疫性疾病和代谢性疾病<sup>[3]</sup>。本组病例中2例患儿均在早期诊断为病毒性脑炎,但多次腰穿脑脊液检查均正常,丙种球蛋白及激素治疗均无效,多种抗癫痫药物不能控制惊厥持续状态,符合FIRES诊断标准。

FIRES主要临床特征为:前驱非特异上呼吸道感染症状,间隔1~21 d后出现首次癫痫发作,发作类型主要为局灶或继发全身性,发作频率为数十次至数百次,发作间期意识不清,随后进入癫痫持续状态,此时期持续1~12周,多种抗癫痫药物及麻醉药物治疗效果不佳<sup>[4]</sup>。本组病例中2例患儿分别为15岁和9岁,既往均无惊厥病史,无惊厥家族史,均有前驱上呼吸道感染症状,表现为不同程度的发热,4 d后发生首次癫痫发作,病初发作均为全身性,发作频繁,转入癫痫持续状态后很快陷入昏迷,抗癫痫药物效果不佳,符合FIRES的临床特征。

以发热和惊厥为主要症状的临床表现让儿科医生首先考虑的诊断是中枢神经系统感染。在FIRES疾病早期,容易诊断为病毒性脑炎,反复进行腰穿检查。本组病例中2例患儿在早期均诊断为病毒性脑炎。一项关于77个FIRES患儿的 multicenter 回顾性研究发现,65%脑脊液白细胞数正常,并且脑脊液病毒学检测和细菌学检测均为阴性<sup>[2]</sup>。2012年我国一项对于FIRES的临床研究提示,13例患儿脑脊液常规及病毒学检查均正常<sup>[5]</sup>。提示FIRES并非由某种病原导致的脑炎,因此部分学者称之为“假性脑炎”<sup>[6]</sup>。因此如果遇到难以控制的发热及惊厥病例,找不到中枢神经系统感染的证据,需要考虑到FIRES的可能性。

FIRES由于持续而严重的惊厥发作,脑电图多有阳性结果,发作时多累及颞叶,表现为高幅慢波,而发作间期主要表现为弥漫性慢波<sup>[7-8]</sup>。本组病例中2例患儿急性期脑电图均有明显异常,前者表现为背景活动持续性慢波,右侧前颞区尖波放电,后者表现为背景活动弥漫性高幅慢波,

棘慢波爆发出现。在急性期, FIRES 患者的神经影像学检查通常为正常或者有一些非特异性改变, 包括双侧或单侧颞叶以及岛叶受累<sup>[1-2,9-10]</sup>。本组病例中2例患儿多次头颅MRI检查均无异常。脑电图和影像学检查对于FIRES的诊断仅有提示意义, 但此两项检查是必不可少的, 可以帮助除外其他引起惊厥持续状态的疾病。

FIRES 的发病机制目前尚不明确, 因此尚未发现有确切疗效的治疗措施。国外的回顾性研究表明, 在急性期, 选择2~15种(中位数为6种)抗癫痫药物对患儿进行治疗, 包括苯巴比妥、丙戊酸钠、左乙拉西坦、卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁和托吡酯等, 然而效果均不佳<sup>[8]</sup>。麻醉药物如咪达唑仑和丙泊酚等亦均无显著疗效<sup>[2]</sup>。本组病例中病例1在入院后加用丙戊酸钠、苯巴比妥、左乙拉西坦和托吡酯等药物后, 患儿仍有十余次全身性发作, 加用了麻醉药物咪达唑仑、丙泊酚和维库溴铵后, 才能控制全身性发作, 转变为部分性发作, 能够有效控制急性期的癫痫持续状态, 但由于家属放弃治疗, 是否对预后有帮助, 还不能确定。Nabbout等<sup>[11]</sup>对9例FIRES患者进行生酮饮食治疗的临床观察研究, 发现其中7例患者生酮饮食治疗有效。生酮饮食可能为急性期治疗FIRES的一项有效措施, 但需要更多临床研究证实。

免疫机制是否在FIRES中发挥作用仍不能确定, 因此免疫治疗尚存争议。欧洲的研究表明, 免疫治疗包括静脉注射丙种球蛋白、大剂量甲基强的松龙和血浆置换等对FIRES患者无效<sup>[1-2]</sup>; 一项日本学者研究报道, 12例接受甲泼尼龙冲击治疗的FIRES患儿中2例对治疗有反应, 而另外13例接受静脉注射丙种球蛋白治疗的患儿中无一例对治疗有反应<sup>[12]</sup>。本组病例中2例患儿应用丙种球蛋白治疗均无效, 并且第1例患儿应用大剂量甲基强的松龙亦无效。提示免疫治疗可能对于此病治疗效果不佳。

最近一项对于2例儿童的临床观察研究表明, 控制温度在33℃的亚低温治疗, 可以快速控制患儿的难治性癫痫持续状态, 改善Glasgow评分<sup>[7]</sup>, 为治疗FIRES提供了一个新的途径。在本组两例患儿中, 持续高热的病例1惊厥持续时间更长, 不易控制, 病例2入院后为低热, 惊厥也更容易

控制。病例1在加用冰毯物理降温后, 体温逐渐好转, 全身性发作次数也逐渐减少。

总之, FIRES 是儿童时期一种难治性癫痫性脑病, 在发热后急性起病, 早期容易被诊断为其他神经系统疾病, 预后差。高热及癫痫持续状态可能为预后差的危险因素。在多种抗癫痫药物应用基础上, 加用麻醉药物, 尽早应用生酮饮食, 采取亚低温治疗, 减少全身性发作的次数, 可能为改善预后的有效方法。

## [参 考 文 献]

- [1] van Baalen A, Hausler M, Plecko-Startinig B, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES[J]. *Neuropediatrics*, 2012, 43(4): 209-216.
- [2] Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome A multicenter study on 77 children[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 1956-1965.
- [3] Nabbout R. FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(S6): 54-56.
- [4] 杨小凡, 邹丽萍, 石秀玉. 发热诱导的学龄期儿童难治性癫痫性脑病研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(7): 548-551.
- [5] 儿童发热诱导的学龄期儿童难治性癫痫性脑病协作组. 发热诱导的学龄期儿童难治性癫痫性脑病的临床特点及预后分析[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(8): 575-581.
- [6] Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children(DESC): a pseudoencephalitis[J]. *Epilepsy Res*, 2006, 69 (1): 67-79.
- [7] Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, et al. CHEESE Study Group. Therapeutic hypothermia for febrile infection-related epilepsy syndrome in two patients[J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 47(6): 448-450.
- [8] Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, et al. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 101-110.
- [9] Nozaki F, Kumada T, Miyajima T, et al. Reversible splenic lesion in a patient with febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)[J]. *Neuropediatrics*, 2013, 44(5): 291-294.
- [10] Serrano-Castro PJ, Quiroga-Subirana P, Payán-Ortiz M, et al. The expanding spectrum of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) [J]. *Seizure*, 2013, 22(2): 153-155.
- [11] Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2033-2037.
- [12] Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures(AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121 (4): 251-256.

(本文编辑: 邓芳明)