

发热感染相关性癫痫综合征生酮饮食治疗2例及文献复习

吴春风¹, 廖建湘², 郑 帆¹, 卢孝鹏¹, 郭 虎¹

(¹南京医科大学附属南京儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008; ²深圳儿童医院神经内科, 广东 深圳 518026)

[摘要] 目的: 总结儿童发热感染相关性癫痫综合征(FIRES)的临床特征、诊断标准, 探讨其发病原因和治疗方法。方法: 分析2例患儿的临床特征及治疗经过。结果: 2例病前均身体健康, 起病后以惊厥及发热为主要临床表现, 惊厥以部分发作为主且多药治疗效果差, 脑脊液检查基本正常, 头颅MRI分别见脑萎缩及双侧颞顶叶异常信号, 丙种球蛋白、激素治疗无效, 生酮饮食联合抗癫痫药物治疗后发热及惊厥好转。结论: 发热感染相关性癫痫综合征多见于学龄期正常儿童, 临床上以发热及难治性部分性癫痫为主, 可出现昏迷, 影像学改变以双侧颞叶病变为主, 部分患者影像学改变轻微, 生酮饮食有一定疗效, 该病预后差。

[关键词] 发热感染相关性癫痫综合征; 生酮饮食; 难治性部分性癫痫

[中图分类号] R749.17

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)11-1624-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20141140

发热感染相关性癫痫综合征(febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)是一组发生于儿童期(学龄期儿童多见)与感染因素相关的难治性部分性癫痫综合征。文献报道早在1986年发现一些疾病, 虽然病初为各种病原引起的发热感染, 但后面伴随的临床表现极为相似, 均出现难治性部分性癫痫, 称之为急性脑炎伴难治性反复性部分性癫痫(acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures, AERRPS)^[1], 后不同国家及地区均有相关报道。2010年Van等^[2]发现这类综合征中有些发热感染最后证实并非脑炎, 所以更名为FIRES。普通脑炎患者急性期惊厥容易被药物控制, 而FIRES患者惊厥为难治性, 呈现药物抵抗, 患儿预后是灾难性的。现报道2例FIRES患儿的诊疗经过, 结合文献, 探讨此病的临床特征、诊断, 及其病因和可行的治疗方法。

1 临床资料

病例1, 男, 9岁, 因“发热伴反复抽搐1d, 意识障碍半天, 于2012年2月19日入深圳市儿童医院神经内科。患儿入院前4d有一过性头晕及呕吐, 后自行缓解。入院后反复高热, 惊厥表现为四肢不对称性僵直伴抖动, 持续2~20min不等, 意识障碍明显。查体: 浅昏迷状, 双侧瞳孔等大等圆, 光反射灵敏, 脑膜刺激征阴性, 腹壁反射、提睾反射未引出, 膝反射存在, 双侧巴氏征阴性。查血尿粪常规、肝肾功能、电解质、降钙素原、乳酸、体液免疫及凝血功

能无异常; 血氨52 μmol/L; 支原体、结核杆菌、单纯疱疹病毒及EB病毒均阴性; 脑脊液示细胞数正常, 蛋白0.64 g/L; 胸片示肺炎、右上肺肺不张。病程中查血串联质谱未见异常, 尿代谢筛查病初示甘氨酸增多, 1个月后复查好转。病程2d时头颅MRI示左侧小脑后叶皮质长T2信号, 1个月后出现大脑皮层弥漫性肿胀, 2个月后出现双侧枕叶软化灶, 白质弥漫性肿胀, 大脑及小脑皮层萎缩。病程2d时脑电图背景弥漫性慢化, 发作期右额、中央、颞区起源的尖波持续发放。病程4个月后复查, 患儿脑电图见全导波幅明显降低(<50 μV), 右侧额、中央可见散在尖波发放。入院后3d患儿惊厥频繁, 出现持续低氧血症, 转ICU病房予以机械通气、大剂量甲泼尼龙(20 mg/kg)及静脉丙球治疗, 病情缓解不明显。大剂量咪唑安定[10 μg/(kg·min)]、托吡酯(10 mg/kg)、丙戊酸钠静脉点滴止惊效果差, 停咪唑安定、丙戊酸钠针剂, 加用丙戊酸镁, 同时大剂量苯巴比妥肌注: 首剂200 mg, 其后100 mg/次, q4 h, 患儿惊厥控制1周, 后因出现药物性皮炎停用苯巴比妥。病程40d后脱机, 生命体征平稳但仍有反复发热、抽搐, 继用丙戊酸镁、托吡酯、加用左乙拉西坦止惊, 继地塞米松抗炎。病程70d转神经内科病房, 静脉维持地西泮并添加生酮饮食控制惊厥, 其中脂肪:(蛋白+碳水化合物)=4:1, 热卡40~70 kcal/kg, 根据体重增减, 余抗癫痫药物不变, 激素改为强的松口服并逐渐减量, 患儿治疗3d后惊厥完全控制, 血酮波动于0.4~1.3 mmol/L, 血糖正常。维持1周后停强的松及静脉

地西洋,加用口服氯硝西泮,患儿仍有发热,随着酮体波动,惊厥时有反复,但程度及次数较生酮前明显好转。调整生酮饮食热卡及比例,治疗 1 个月后患儿体温平稳,2 个月后患儿惊厥完全控制,但仍无自主意识,刺痛有反应。随访 1 年发热惊厥无反复。

病例 2,女,14 岁,因“36 h 内抽搐 12 次”于 2013 年 1 月 5 日入南京市儿童医院神经内科,发热,体温波动于 38.4~39.0℃,呕吐 2 次,喷射性,为胃内容物,惊厥为全面性大发作,持续 1~2 min。查体:神清,精神萎,双侧瞳孔等大等圆,光反射灵敏,球结膜轻度水肿,脑膜刺激征阴性,腹壁反射、膝反射存在,肌力、肌张力如常,双侧巴氏征阳性。血常规:白细胞总数 $14.92 \times 10^9/L$,粒细胞 70.7%,血红蛋白 112 g/L,血小板 $322 \times 10^9/L$,C 反应蛋白 54 mg/L;支原体抗体 1:160;FQ-HSV-DNA 阴性;肝功能无异常,血钠 129 mmol/L,余电解质正常;抗核抗体阳性;体液及细胞免疫正常;脑脊液正常;血培养阴性;胸片示右下肺片絮影;心电图、心脏 B 超无异常;头颅 CT(2013 年 1 月 17 日)显示脑实质密度普遍减低、脑水肿;脑电图(2013 年 2 月 10 日)显示背景弥漫慢化,中央、顶、中颞区见散在棘波发放,发作期脑电图见颞区起源快波节律;头颅 MRI(2013 年 2 月 17 日)显示双侧颞叶、顶叶局部异常信号。入院后因频繁惊厥出现呼吸不规则转入 ICU 行机械通气,德巴金、安定止惊,罗库溴胺肌松解处理。病程第 2 天后出现应激性溃疡,给予禁食处理,患儿惊厥及发热好转。出血好转恢复饮食后发热惊厥再次反复,惊厥表现为面肌、口角及左侧上肢抖动,持续数秒,每天数次,患儿进入昏迷状态。调整抗癫痫药停安定、罗库溴胺,加用鲁米那、奥卡西平、妥泰治疗,同时予以丙种球蛋白支持,地塞米松抗炎治疗。患儿病程 34 d 后脱机,生命体征平稳但仍反复惊厥、发热,调整抗癫痫用药加大妥泰剂量,加用左乙拉西坦止惊疗效不明显,病程 42 d 时开始合用生酮饮食治疗,脂肪:(蛋白+碳水化合物)=4:1,热卡 50 kcal/kg。治疗 1 周后患儿病情好转,热退,惊厥好转,血酮波动于 2.0~4.3 mmol/L,血糖正常。病程 60 d 时患儿神志好转,时能清醒,能执行简单指令,残留严重神经系统后遗症。

2 讨论

2.1 病因

FIRES 的病因至今不太明确,因其伴随发热感染,炎症一直被认为是引发顽固性惊厥的原因,而通

过 FIRES 患者的脑组织活检,人们发现部分患者仅见神经胶质细胞增生,这点似乎不支持炎症学说^[2]。部分患儿使用糖皮质激素及丙球后病情有好转,有学者推测免疫机制介入了该病的发生发展,而且部分患者血清中能检测到抗 β_2 球蛋白 1 抗体、抗平滑肌抗体、抗心凝脂抗体^[3]。而电压门控钾离子通道复合抗体在部分 FIRES 患者体内升高^[4],例 2 患儿出现抗核抗体阳性也从另一个角度支持免疫学说。

2.2 FIRES 的临床特征及诊断

所有 FIRES 患者均具备以下几条主要指标:①好发于既往智体健康的学龄前及学龄期儿童;②以顽固的发热及惊厥为主要临床表现,惊厥被称为“难治性部分性癫痫持续状态”:患者多表现为眼球偏转和面肌抖动,反复发作,多药治疗效果差。大剂量苯二氮卓类药物、生酮饮食可能对惊厥有效;③脑脊液改变:轻微的细胞数或蛋白增高;④脑电图:发作间期背景慢化为主,可见多灶性棘波发放,发作期见中央、颞区起源的棘波节律;⑤头颅 MRI:T2 或 FLAIR 相上见中央颞叶的高信号或其他非特异性改变;⑥神经系统后遗症:认知倒退、心理行为异常、记忆损害及偶见的运动残疾。2 例患儿神经系统症状前有发热,发作形式以双眼偏斜及面肌抖动为主,反复持续性发作,多药治疗效果差,有急性意识损害,既往智体健全无惊厥史,由发热感染性疾病直接演变为难治性癫痫,无潜伏期。头颅 MRI 支持 FIRES 诊断。

2.3 FIRES 治疗方法探讨

本病治疗棘手,惊厥呈药物抵抗,患者病死率高。大部分患者会残留神经系统后遗症,其中顽固性癫痫多见。有学者使用大剂量托吡酯联合利多卡因及巴比妥类药物治疗急性期 FIRES 患儿,取得一定疗效^[5]。大剂量巴比妥盐对急性期癫痫持续状态治疗有效,激素、丙球对部分患儿有一定疗效,血浆置换、迷走神经刺激术对部分患儿惊厥有效^[6]。生酮饮食对难治性癫痫的疗效已经明确,Nabbout 等^[7]用生酮饮食治疗 FIRES 患儿,发现治疗后 2~4 d 患儿惊厥好转,停用生酮饮食后惊厥反复,早在 2000 年就有学者通过大鼠实验发现早期使用生酮饮食能减少顽固惊厥对大鼠的伤害^[8]。但生酮饮食治疗癫痫的机理不明,国外有学者通过氟马西尼-PET 研究发现,生酮饮食可能提高了患者体内苯二氮卓类受体含量^[9]。由于生酮饮食较抗癫痫药物及其他手术治疗来说费用低廉,除了对难治性癫痫的治疗作用,也减轻了社会及家庭的经济负担^[10]。

例2患儿病程早期应激性溃疡禁食时曾出现发热及惊厥好转,如早期使用生酮饮食患儿是否预后不同有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M. Acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures(AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis[J]. Acta Neurol Scand, 2010, 121(4):251-256
- [2] van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A nonencephalitic encephalopathy in childhood [J]. Epilepsia, 2010, 51(7):1323-1328
- [3] Specchio N, Fusco L, Claps D, et al. Childhood refractory focal epilepsy following acute febrile encephalopathy [J]. Eur J Neurol, 2011, 18(7):952-961
- [4] Illingworth MA, Hanrahan D, Anderson CE, et al. Elevated VGKC-complex antibodies in a boy with fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children (FIRES) [J]. Dev Med Child Neurol, 2011, 53(11):1053-1057
- [5] Lin JJ, Lin KL, Wang HS, et al. Effect of topiramate in combination with lidocaine and Phenobarbital, in acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures [J]. Brain Dev, 2009, 31(8):605-611
- [6] 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
- [7] 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
- [8] Su SW, Cilio MR, Sogawa Y, et al. Timing of ketogenic diet initiation in an experimental epilepsy model [J]. Brain Res Dev Brain Res, 2000, 125(N1-2):131-138
- [9] Kumada T, Nishii R, Higashi T, et al. Ketogenic diet may control seizures by increasing the binding potential of the benzodiazepine receptor: a speculation from the flumazenil-PET study [J]. No To Hattatsu, 2012, 44(1):50-54
- [10] Kinderen RJ, Lambrechts DA, Postular D, et al. Research into the (Cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled trial [J]. BMC Neurol, 2011, 25(11):10

[收稿日期] 2014-02-13

(上接第1600页)

[参考文献]

- [1] 曾振东, 陈辉, 陈卓. 两种术式治疗慢性泪囊炎疗效分析 [J]. 四川医学, 2010, 7(31):909-910
- [2] 王智崇, 陈家祺. 鼻泪管阻塞的治疗现状 [J]. 中国实用眼科杂志, 2001, 19(1):3-6
- [3] 顾海斌, 张新荣. 泪道造影术在婴幼儿泪囊炎诊断中的应用 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(2):271-273
- [4] 闰静君, 邢丽丽, 蔡斌奇. 泪囊鼻腔吻合术治疗慢性泪囊炎 22 例临床体会 [J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(6):216-217
- [5] 程婷玉, 郑志生, 徐潜生. 鼻内镜下鼻腔泪囊吻合术 12 例报告 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2004, 4(1):49-50
- [6] 孙叙清, 戴青, 黄薇, 等. 泪道激光成形术 [J]. 中华眼科杂志, 1993, 29(5):303-304
- [7] 张将, 吴明博, 喻长泰. 泪道激光加置泪道引流管治疗泪道阻塞的疗效分析 [J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(7):1420-1421
- [8] 匡大力, 尹忠贵. KTP 激光泪道成形术联合微孔导管植入术治疗难治性泪道阻塞 [J]. 国际眼科, 2009, 7(7):1376-1377
- [9] 张敬先, 邓宏伟, 叶琳. 泪道置管技术 [J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(8):765-767

[收稿日期] 2014-07-09