热性感染相关性癫痫综合征专题 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003753

儿童热性感染相关性癫痫综合征的临床特征和预后分析

张 捷[1],刘 伟[1],邓 洞[1],桑 田[1],杨海坡[1],管 巧[1],朱 颖[2],姜玉武[1],吴 晔[1]
（1.北京大学第一医院儿童医学中心,北京 102627;2.北京大学第一医院医学影像科,北京 100034）

【摘 要】**目的**:研究热性感染相关性癫痫综合征(febrile inection-related epilepsy syndrome,FIRES)重要临床特征及治疗预后结局。**方法**:纳入2022年3月至2024年6月于北京大学第一医院住院治疗的15例FIRES患者,回顾性分析其临床特征、治疗方案和预后结局,并进行电话随访。**结果**:所有患者癫痫持续状态持续中位时间为15 d,93.3%(14/15)合并意识障碍,53.3%(8/15)合并呼吸衰竭并行气管插管术,86.7%(13/15)曾进入重症监护室治疗。7例患者于急性期同时行血、脑脊液白细胞介素(interleukin,IL)-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor,TNF-α)等多种炎症因子检测,7例患者脑脊液炎症因子升高,且明显高于血清炎症因子水平。急性期80%(12/15)患者脑电图呈弥漫性慢波改变,46.7%(7/15)监测到游走性局灶性发作。急性期头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)表现为颞/岛叶皮质水肿(60%)、白质异常信号(33.3%)、屏状核征(13.3%)。慢性期MRI特征为脑沟加深(75%)、脑室扩张(33.3%)。急性期治疗包括丙种球蛋白、大剂量甲泼尼龙静滴(15例应用,2例有效)、生酮饮食(4例应用,1例有效)、托珠单抗(5例应用,3例有效)、阿那白滞素治疗(2例应用,1例有效)。截至末次随访时所有患者的中位病程为14.0(4~65)个月,仅2例患者癫痫发作完全控制,其余13例患者均存在难治性癫痫。93.3%的患者存在认知障碍。**结论**:FIRES病情急重,一线免疫治疗效果往往较差,托珠单抗、阿那白滞素可能对于部分患者急性期癫痫发作有效。

【关键词】儿童;癫痫持续状态;热性感染相关性癫痫综合征
【中图分类号】R72 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-12-15

Clinical features and prognosis of febrile infection-related epilepsy syndrome in children

Zhang Jie[1],Liu Wei[1],Deng Jiong[1],Sang Tian[1],Yang Haipo[1],Guan Qiao[1],Zhu Ying[2],Jiang Yuwu[1],Wu Ye[1]
(1. Children's Medical Center,Peking University First Hospital;2. Department of Medical Imaging,Peking University First Hospital)

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the important clinical features and prognosis of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). ***Methods***: A retrospective analysis was performed for the data of 15 children with FIRES who were hospitalized and treated in Peking University First Hospital from March 2022 to June 2024, including clinical features, treatment regimens, and prognosis, and follow-up was performed by telephone. ***Results***: The median duration of status epilepticus was 15 days for all children. Of all 15 children, 14(93.3%) were comorbid with disturbance of consciousness, 8(53.3%) were comorbid with respiratory failure and underwent endotracheal incubation, and 13(86.7%) had been admitted to the intensive care unit. In the acute stage, 7 children underwent the examination of various inflammatory factors in blood and cerebrospinal fluid, including interleukin(IL)-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor-α, and all 7 children had significant increases in the levels of inflammatory factors in cerebrospinal fluid, which were significantly higher than the levels of inflammatory factors in serum. Of all 15 children, 12(80%) had diffuse slow wave changes on electroencephalography, and migrating focal seizures were detected in 7 children(46.7%). Cranial magnetic resonance imaging (MRI) manifestations in the acute stage included temporal and insular cortical edema (60%), abnormal white matter signal (33.3%), and claustrum sign (13.3%), and MRI features in the chronic stage included the deepening of cerebral sulci (75%) and ventricular dilatation (33.3%). The treatment in the acute stage included intravenous drip of gamma-globulin and high-dose methylprednisolone in 15 children (effective in 2 children), ketogenic diet

作者介绍:张 捷,Email:zhangjie2013bjmu@163.com,研究方向:药物难治性癫痫相关临床研究。
通信作者:吴 晔,Email:deyewu@263.net。
基金项目:中国抗癫痫协会癫痫基金"新锐酮学"研究资助项目(编号:CX-B-2021-13);北京亦城合作发展基金会罕见病科研课题资助项目(编号:YCXJ-JZ-2023-017)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250126.0903.006(2025-01-26)

in 4 children (effective in 1 child), tocilizumab in 5 children (effective in 3 children), and anakinra in 2 children (effective in 1 child). As of the last follow-up, the median duration of disease was 14.0 months (4-65 months) for all patients, and only 2 children achieved complete seizure control, while the remaining 13 children had refractory epilepsy. Cognitive impairment was observed in 93.3% of the children. ***Conclusion***: FIRES often has acute and severe conditions, and first-line immunotherapies often have a poor therapeutic effect. Tocilizumab and anakinra may be effective in some patients with seizures in the acute stage.

【Key words】children; status epilepticus; febrile infection-related epilepsy syndrome

新发难治性癫痫持续状态（new-onset refractory status epilepticus，NORSE）是指在既往无癫痫或其他相关神经系统疾病的患者中新出现的难治性癫痫持续状态，若患者在癫痫发作前2周至24 h内有发热感染病史，未找到明确病因，则归为其特殊癫痫综合征，即热性感染相关性癫痫综合征（febrile infection-related epilepsy syndrome，FIRES）[1]。FIRES患病率约为1/100万[2]，发病年龄通常为2~17岁。FIRES的病程可分为前驱感染、急性期和慢性期[3]。急性期儿童在感染性疾病后会出现癫痫发作及意识障碍，并迅速发展为难治性癫痫持续状态（refractory status epilepticus，RSE），病死率9%~30%[2-5]。随着癫痫发作负荷逐渐下降，多数患儿逐渐进入慢性期[4]，慢性期通常表现为药物难治性癫痫、认知功能障碍及行为异常等。多遗留较为严重神经系统功能障碍，远期预后差。

目前关于FIRES的病因尚不完全明确，感染后诱发脑内固有免疫系统激活产生剧烈炎性反应可能是其潜在病理机制之一，患者脑脊液促炎细胞因子及趋化因子白细胞介素（interleukin，IL）-6、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor，TNF-α）、C-X-C基元趋化因子配体[chemokine（C-X-C motif）ligand，CXCL] 9~11、化学因子配体[Chemokine（C-C motif）ligand，CCL] 2、CCL19和CXCL1等明显升高[6]。急性期治疗包括免疫调节治疗及抗癫痫发作治疗[1]，其中免疫调节治疗包括生酮饮食、糖皮质激素、丙种球蛋白、托珠单抗、阿那白滞素等；抗癫痫发作治疗包括抗癫痫发作药物、生酮饮食、迷走神经刺激术治疗。慢性期治疗主要为抗癫痫发作药物治疗，关于免疫调节治疗目前也有一些病例报道证实其疗效[4,7]，在共识中也推荐可尝试免疫调节治疗，如托珠单抗治疗[2]，但其疗效尚不明确。

FIRES起病急，往往在发热后数天出现癫痫发作，并迅速进展为难治性癫痫持续状态，常常难以早期识别，其急性期病死率极高，若不早期识别，往往无法逆转其结局，因此早期识别并给予及时治疗，对于预后改善极为重要。但FIRES患病率极低，医务工作者对于其临床特征可能存在认识不足，无法早期识别及诊断，无法及时给予有效的干预治疗，可能影响疾病预后。因此，本研究通过对本中心收治的15例FIRES患者的临床资料进行分析，并进行随访，总结其急性期及慢性期的临床症状、影像学及脑电图的改变及治疗预后结局，有助于提升临床医师对FIRES疾病的认识，促进该病诊疗水平提高，以期更大程度改善患者的远期预后。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为病例系列回顾性研究，纳入2022年3月至2024年6月于北京大学第一医院住院治疗的15例FIRES儿童患者，通过检索电子病案系统收集临床资料，并进行电话随访，分析其临床特征、治疗方案和预后结局。

1.2 研究对象

纳入标准：①起病年龄≤18岁。②急性期符合FIRES，参照第6届癫痫持续状态和急性癫痫发作研讨会FIRES相关共识[1]，符合以下所有条件（a~c）和（或）支持条件（d）。a.既往体健，生长发育同正常同龄儿；b.急性发热后24 h至2周出现癫痫发作，迅速恶化出现RSE；c.无明确感染、代谢、免疫等相关神经系统疾病的证据；d.急性期后即出现难治性癫痫。

急慢性期的定义：急性期指起病后癫痫持续状态阶段，往往合并有意识障碍、呼吸衰竭等其他功能障碍，通常为癫痫发作起始后90 d内；慢性期指癫痫持续状态停止，无须呼吸支持，体温降至正常，意识水平逐渐恢复，遗留有药物难治性癫痫和神经功能障碍（癫痫发作起始后第3个月/第90天起）。

1.3 临床资料收集

1.3.1 人口学基本信息 性别、既往健康状况、有无神经系统疾病相关家族史等。

1.3.2 临床信息 ①急慢性期临床特征：起病年龄、癫痫发作与发热间隔时间、癫痫发作形式、癫痫发作频率、癫痫持续

状态持续时间、是否合并意识障碍、是否合并呼吸衰竭、Glasgow 昏迷量表（Glasgow coma scale，GCS）评分、改良 Rankin 量表（modified Rankin scale，mRS）评分、有无其他脏器损害、其他并发症。②急慢性期重要辅助检查结果：脑脊液常规及生化、血及脑脊液炎症指标[C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、红细胞沉降（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 等炎症因子]、脑电图及头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）。③急慢性期治疗方案及疗程：抗癫痫发作药物治疗方案、是否应用生酮饮食、是否应用迷走神经刺激术、免疫治疗方案起始时间及疗程（包括甲泼尼龙、丙种球蛋白、托珠单抗、阿那白滞素）、是否进行血浆置换、持续性血液净化治疗。

1.3.3 量表评估 ①发育评估量表：通过 Griffith 量表（0~6 岁）（development quotient，DQ）、韦氏儿童智力测验量表（>6 岁）（intelligence quotient，IQ）进行认知功能评价，若 DQ 或 IQ 评分<70 判定为认知障碍，其中 DQ 或 IQ 50~70 定义为轻度认知障碍，DQ 或 IQ 35~49 定义为中度认知障碍，DQ 或 IQ<35 定义为重度认知障碍。上述发育量表主要用于末次随访时对患者的认知功能进行评估。②GCS：GCS 评分系统通过评估患者的睁眼反应、语言和运动 3 个方面，将每个方面的得分相加，得到总分来反映患者的意识状态。分数越高，表示患者的意识状态越好，而分数越低，则表明患者的意识障碍越严重。最高分为 15 分，表示意识清醒；13~15 分为轻度意识障碍；9~12 分为中度意识障碍；8 分以下为昏迷。GCS 评分用于急性期及末次随访时患者意识状态的评估。③mRS：评估神经系统疾病功能残疾程度和生活依赖程度的量表。评分范围 0~6 分。评分越高，功能障碍越重。0 分完全无症状；1 分表示尽管有症状，但无明显功能障碍，能完成日常所有工作和生活相关活动；2 分提示轻度残疾，不能完成病前所有活动，但能处理自己的事务而不需要帮助；3 分提示中度残疾，需要一些协助，但行走不需要协助；4 分提示重度残疾，不能独立行走，无他人帮助不能满足自身需要；5 分提示严重残疾，卧床、失禁、需要持续护理和关注；6 分为死亡。mRS 评分用于急性期及末次随访时患者相关功能残疾程度和生活依赖程度评估。

1.3.4 预后结局相关信息 ①末次随访时间、病程及癫痫发作是否控制，癫痫发作频率，末次随访时量表评估；②疗效评价：治疗后 1 个月癫痫发作频率较基线水平减少≥50% 定义为有效，发作减少<50% 定义为无效。

2 结 果

2.1 临床特征

纳入 15 例明确诊断为 FIRES 的儿童患者，其中 73.3%（11/15）为男性。FIRES 起病的中位年龄为 5.92（2.08~14.00）岁。所有患者既往均体健，除 1 例患者父亲幼时有热性惊厥病史外，其余患者均无明确阳性神经系统疾病相关家族史。

所有患者出现首次癫痫发作与发热间隔的中位时间为 5（3~9）d，所有患者均在癫痫发作出现后 24 h 内进展为癫痫持续状态，癫痫持续状态持续中位时间为 15（0.5~108）d，93.3%（14/15）的合并意识障碍，病情最重时 GCS 评分中位数为 8（3~15）分，93.3%（14/15）的最重时 mRS 评分均为 5 分，仅 1 例未合并意识障碍患者 mRS 评分为 2 分。53.3%（8/15）的患者急性期合并呼吸衰竭，行气管插管术，有创呼吸机使用中位时间为 11（6~90）d，其中 2 例患者行气管切开术，1 例患者末次随访时病程 5 个月仍未能堵管拔除气切套管，另 1 例患者末次随访时病程 50 个月，气管切开 45 d 后堵管成功拔除气切套管。86.7%（13/15）的患者曾进入 ICU 住院治疗，ICU 住院时长中位数为 19（5~114）d，所有患者总住院治疗时长中位数为 45（20~128）d，见表 1。

急性期主要临床特征：发热数天（中位数 5 d）内出现癫痫发作，并迅速进展为癫痫持续状态，病情急重，多需要进入 ICU 治疗，常合并意识障碍、呼吸衰竭，往往需要有创呼吸机辅助支持治疗。

2.2 重要辅助检查结果

2.2.1 脑脊液常规、生化检测 15 例患者均在急性期行脑脊液常规、生化检测，共行 27 例次（17 例次于起病 7 d 内检测、5 例次于起病内 1 周至 1 个月内检测、5 例次于起病 1~2 个月内检测）。53.3%（8/15）的患者均存在脑脊液有核细胞数升高，脑脊液细胞数中位数为 16（7~74）个/mm^3，随着病程延长，脑脊液细胞数逐渐减少；所有患者脑脊液蛋白、糖均在正常范围内。

8 例患者在慢性期行 9 例次脑脊液常规、生化检测，仅 1 例患者存在细胞数升高，为 9 个/mm^3（病程 8 个月），其余患者慢性期脑脊液常规生化均正常。

FIRES 患者急慢性期脑脊液常规、生化特点：绝大多数正常，仅少数细胞数轻度升高。

2.2.2 脑脊液炎症因子检测 7 例患者于急性期同时行血、脑脊液炎症因子检测，7 例患者脑脊液炎症因子有升高，其中 5 例患者脑脊液 IL-8 升高（同期血 IL-8 水平正常），脑脊液 IL-8 水平中位数为 1 810.25 pg/mL（范围：55.70~3 847.85 pg/mL）；其中 6 例患者脑脊液 IL-6 升高（其中 2 例血清 IL-6 水平正常，4 例患者血清 IL-6 升高，但血清 IL-6 水平均低于脑脊液），脑脊液 IL-6 水平中位数为 112.46 pg/mL（范围：9.83~1 430.32 pg/mL）；其中 3 例患者脑脊液 IL-10 升高（其中 2 例患者血清 IL-10 正常，1 例患者血清 IL-10 升高，血清 IL-10 水平高于脑脊液），中位数为 11.70 pg/mL（范围：10.49~18.80 pg/mL）。上述患者中 4 例患者曾多次于急性期行脑脊液炎症因子检查，其中 1 例分别于病程 2 d、2 个月行脑脊液炎症因子检查，IL-8 水平由 1 810.25 pg/mL 降至 150.77 pg/mL；1 例患者分别于病程 1 d、10 d 行脑脊液炎症因子检查，IL-6

表1 FIRES患者临床特征信息表

编号	起病年龄（岁）	癫痫发作与发热间隔时间(d)	意识障碍持续时间(d)	最重时GCS评分(分)	最重时mRS评分	ICU住院时间(d)	总住院时间(d)	气管插管持续时间(d)
1001	6.16	3	40	7	5	19	51	3
1002	5.92	5	15	8	5	5	23	未插管
1003	6.75	7	15	9	5	15	20	未插管
1004	7.08	7	22	8	5	61	74	30
1005	4.75	4	180	4	5	58	66	31
1006	5.83	4	54	9	5	58	67	6
1007	4.50	9	30	8	5	12	35	9
1008	8.08	4	17	7	5	7	45	17
1009	5.91	8	30	11	5	0	25	未插管
1010	4.50	5	14	9	5	18	28	51
1011	14.00	5	23	8	5	24	46	10
1012	6.58	6	180	3	5	114	128	90
1013	2.08	3	30	10	5	14	38	未插管
1014	11.25	5	40	4	5	45	90	68
1015	4.50	5	无	15	2	0	26	未插管

水平由1 430.32 pg/mL降至34.84 pg/mL；1例患者分别于病程1 d、8 d行脑脊液炎症因子检查，IL-8水平由3 847.85 pg/mL降至3 416.05 pg/mL；1例患者分别于病程2 d、9 d行脑脊液炎症因子检查，脑脊液IL-6水平由701.6 pg/mL降至104 pg/mL。急性期脑脊液炎症因子（IL-6、IL-8和IL-10）在病程3 d内明显升高，1周后逐渐趋于正常。

9例患者于慢性期同时行血、脑脊液炎症因子检查，其中7例患者血清及脑脊液炎症因子均正常；1例患者脑脊液IL-8水平升高，为78.15 pg/mL，同期血IL-8正常，其余脑脊液炎症因子均正常；1例患者血清IL-8水平升高，为82.97 pg/mL，同期脑脊液IL-8正常。

总之，FIRES患者急慢性期脑脊液炎症因子特点：急性期脑脊液炎症因子水平升高，其中IL-8、IL-6明显升高，且脑脊液升高水平往往高于血液水平；慢性期多数脑脊液炎症因子水平正常。

2.2.3 脑电图 15例患者急性期共行52例次脑电图检查。①背景节律：80%（12/15）的患者脑电图显示无明显枕区节律，20%（3/15）的患者脑电图枕区节律变慢；②慢波分布及类型：80%（12/15）的患者脑电图呈全导弥漫性慢波，20%（3/15）的患者脑电图示局限性慢波改变；73.3%（11/15）的患者脑电图慢波类型为δ慢波，26.7%（4/15）的患者脑电图慢波类型为θ慢波；③发作间期放电：80%（12/15）的患者脑电图发作间期呈多灶性放电，20%（3/15）的患者脑电图发作间期呈局限性放电；④发作类型：46.7%（7/15）的患者脑电图监测到游走性局灶性发作。

15例患者慢性期共行49例次脑电图检查。①背景节律：66.7%（10/15）的患者脑电图显示枕区节律变慢，20%（3/15）的患者脑电图无枕区优势节律，13.3%（2/15）的患者脑电图背景节律正常；②慢波分布及类型：60%（6/15）的患者脑电图示局限性慢波改变，13.3%（2/15）的患者脑电图呈全导弥漫性慢波，46.7%（7/15）的患者脑电图未见慢波改变；40%（6/15）的患者脑电图慢波类型为θ慢波，13.3%（2/15）的患者脑电图慢波类型为δ慢波；③发作间期放电：60%（9/15）的患者脑电图发作间期呈多灶性放电，26.7%（4/15）的患者脑电图发作间期呈局限性放电，13.3%（2/15）的患者脑电图发作间期未见异常放电。

综上，急性期脑电图常常无枕区优势节律，多为全导弥漫性慢波（δ慢波为主），可以监测到游走性局灶性发作；慢性期脑电图多数枕区优势节律偏慢，全导弥漫性慢波较急性期好转。

2.2.4 头颅MRI 15例患者急性期共行44例次头颅MRI检查，60%（9/15）的急性期存在大脑皮质异常信号，主要累及颞叶、岛叶皮质；13.3%（2/15）的急性期存在屏状核征；33.3%（5/15）的急性期存在大脑白质异常信号。

15例患者慢性期共行32例次头颅MRI检查，75%（12/15）的慢性期存在脑沟加深（脑皮质萎缩）表现；33.3%（5/15）的慢性期存在脑室扩张表现，其中2例合并脑积水改变；13.3%（2/15）的慢性期头颅MRI正常。

综上，FIRES患者头颅MRI特点：急性期可见皮质水肿、屏状核征、大脑白质异常信号改变；慢性期主要为脑室扩张、脑沟加深脑萎缩改变。

2.3 *治疗方案及疗效*

所有患者均在急性期应用咪达唑仑止惊治疗，40%（6/15）的患者应用丙泊酚止惊治疗，6.7%（1/15）的患者应用氯胺酮止惊治疗，所有患者急性期口服抗癫痫发作药物种数中位数为3（2~6）种。

26.7%（4/15）的患者急性期应用生酮饮食治疗，其中3例无效（分别于病程11 d、23 d、4 d时启动），1例患者于病程30 d启动生酮饮食治疗，治疗后持续3个月无发作，后因再次出现癫痫发作而终止生酮饮食治疗，疗程为3个月。6.7%（1/15）的患者急性期行迷走神经刺激器植入术，无明确效果。

所有患者急性期均应用丙种球蛋白、大剂量甲泼尼龙静滴治疗[15~20 mg/（kg·d），3~5 d后减半量应用3~5 d]，2例患者在应用激素治疗后曾持续1个月无发作，其余患者均无明确疗效。33.3%（5/15）的患者急性期应用托珠单抗治疗，1例患者在病程11 d时开始应用，应用7 d后发作完全控制，现发作控制持续1年2个月；2例患者分别在病程21 d、44 d时开始应用，发作曾一过性控制（分别在治疗后4 d、7 d，持续无发作1~2个月），之后再次出现发作；2例患者分别在病程5 d、19 d时开始应用，发作未完全控制，但较基线水平减少≥50%。13.3%（2/15）的患者急性期应用阿那白滞素治疗，其中1例为病程33 d应用，应用16 d后持续无发作共维持4个月余，总疗程为5个月，其中1例为病程30 d应用，无明确疗效，总疗程维持3个月。13.3%（2/15）的患者急性期行血浆置换治疗，6.67%（1/15）的患者急性期应用连续性血液净化治疗。

所有患者慢性期口服抗癫痫发作药物种数中位数为5（3~9）种，常用的抗癫痫发作药物有丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、拉考沙胺、托吡酯、氯硝西泮、氯巴占、吡仑帕奈、拉莫三嗪、唑尼沙胺等，抗癫痫发作药物治疗效果均欠佳。7例患者慢性期仍应用激素治疗，均为急性期激素序贯治疗，激素疗程中位时间为5（3~12）个月。3例患者慢性期序贯急性期继续生酮饮食，均无明确效果。6例患者慢性期应用托珠单抗，其中2例为急性期托珠单抗治疗后序贯治疗，4例患者为既往急性期未应用托珠单抗，慢性期因仍存在药物难治性癫痫，尝试应用托珠单抗，应用时病程分别为7个月、8个月、1年5个月、3年2个月，其中3例均无效，1例发作减少约50%。1例患者慢性期应用阿那白滞素，为急性期阿那白滞素治疗后序贯治疗，应用总疗程5个月，持续无发作4个月余后再次出现癫痫发作，故停用阿那白滞素，继续调整抗癫痫发作药物治疗。

总之，FIRES患者治疗方案及疗效：急性期对于一线免疫治疗（丙种球蛋白、甲泼尼龙）治疗效果往往较差，少数患者可能对托珠单抗、阿那白滞素存在一定疗效；慢性期主要为抗癫痫发作药物治疗，往往为难治性癫痫，对多种抗癫痫发作治疗效果欠佳。

2.4 预后结局随访

所有患者末次随访时中位病程为14.0（4~65）个月，仅2例患者癫痫发作完全控制，其余13例患者均存在难治性癫痫。2例患者末次随访时仍存在意识障碍（病程14.0个月、6.5个月），末次随访时GCS评分均为8分，其余13例患者均无意识障碍。末次随访时mRS评分分别为0分（6.7%，1/15）、1分（20%，3/15）、2分（53.3%，8/15）、3分（6.7%，1/15）、5分（13.3%，2/15）；86.7%（13/15）的患者运动功能基本恢复至正常水平，6.7%（1/15）的患者认知功能恢复正常，75%（12/15）的患者存在轻度认知障碍，主要表现为记忆力差、理解力差，13.3%（2/15）的患者存在重度认知障碍（几乎对外界无反应），见表2。

预后结局：末次随访绝大多数意识障碍均好转，但往往存在难治性癫痫、认知障碍。

表2 治疗方案及预后结局随访结果

编号	末次随访病程（月）	癫痫发作是否控制	认知障碍情况	末次随访mRS评分（分）	末次随访GCS评分（分）	急性期托珠单抗治疗	急性期阿那白滞素治疗	急性期生酮饮食治疗
1001	12.5	否	轻度	2	15	0	0	0
1002	4.0	否	轻度	2	15	0	0	0
1003	15.0	是	无	0	15	1	0	1
1004	14.0	否	轻度	2	15	0	0	0
1005	14.0	否	重度	5	8	1	0	1
1006	14.0	否	轻度	2	15	0	0	0
1007	9.0	否	轻度	1	15	0	0	0
1008	16.0	是	轻度	2	15	1	0	0
1009	44.0	否	轻度	2	15	0	0	0
1010	65.0	否	轻度	3	15	0	0	0
1011	8.0	否	轻度	1	15	1	1	0
1012	6.5	否	重度	5	8	1	1	1
1013	36.0	否	轻度	2	15	0	0	1
1014	50.0	否	轻度	1	15	0	0	0
1015	22.0	否	轻度	2	15	0	0	0

3 讨 论

FIRES作为一种罕见的急性脑病综合征，患病率仅为1/100万[2]，往往起病急，迅速进展为难治性癫痫持续状态[1]，治疗十分困难，多种抗癫痫发作药物治疗效果欠佳，急性期患者常常因频繁的癫痫发作需重症监护支持及呼吸机辅助通气，对常规的一线免疫治疗（IVIG、糖皮质激素）反应较差[8]，病例报道急性期托珠单抗、阿那白滞素治疗可能具有一定疗效[9-10]。目前研究报道的FIRES急性期病死率9%~30%[2-5]，在急性期存活的患者中，超过90%的患儿在病程6个月随访时都有药物难治性癫痫，且大多数患者神经认知功能未恢复到起病前的基线认知功能状态。总体上，FIRES急性期死亡率极高，预后欠佳，早期识别并给予及时治疗，对于预后改善极为重要。本研究针对FIRES患者急性期及慢性期重要临床特征（临床症状、影像学、脑电图）及治疗预后结局进行了细致描述，总结其典型临床特征，以期进一步提升临床医师对FIRES疾病的认识，帮助早期识别，改善患者预后结局。

本研究中，所有患者出现首次癫痫发作与发热间隔的中位时间为5 d，均在癫痫发作出现后24 h内进展为癫痫持续状态，起病非常急，并且癫痫持续状态持续时间往往较长，多数急性期合并意识障碍，并需行气管插管术，有创呼吸机使用时间较长，且多数患者均需进入ICU住院治疗，ICU住院时间往往也较长，提示该疾病病情严重，往往需要重症监护治疗，治疗难度较大。

目前关于FIRES的病因尚不完全明确，感染后诱发脑内固有免疫系统激活产生剧烈炎性反应可能是其潜在病理机制之一。患者脑脊液促炎细胞因子及趋化因子IL-6、TNF-α、CXCL9~11、CCL2、CCL19和CXCL1等明显升高[6]。本研究中7例患者于急性期同时行血、脑脊液炎症因子检测，均显示升高，主要为IL-6、IL-8和IL-10水平升高，提示炎症反应过度激活可能是其重要的病理机制之一，与既往文献研究结果相一致。本研究还发现，患者脑脊液炎症因子水平往往较外周血炎症因子水平明显升高，多数患者外周血炎症因子水平多为正常或轻度升高，提示炎症反应参与了该疾病的发生，这也为FIRES早期诊断提供了一定依据。若出现新发难治性癫痫持续状态，需重视血清、脑脊液炎症因子水平的检测，如脑脊液炎症因子水平明显升高，需警惕FIRES的可能性。

在1项回顾性单中心病例系列研究中，纳入了7例患有FIRES的儿童。其中4例患者出现了游走性局灶性癫痫发作[11]，提示其为FIRES典型的癫痫发作模式。识别这种模式可能有助于早期诊断和治疗。FIRES患者急性期脑电图往往呈现为以δ慢波为主的全导弥漫性慢波，发作间期多为多灶性放电，游走性局灶性癫痫发作为其有别于其他疾病患者的典型脑电图特征。

本研究中，急性期FIRES患者头颅MRI常出现颞叶、岛叶皮质水肿，也可表现为大脑白质异常信号、屏状核征，慢性期主要头颅MRI特征为脑沟加深、脑室扩张。而在既往文献报道中，急性期头颅MRI改变为颞叶内侧异常信号、弥漫性皮质水肿、脑积水[5]，多数患者在6~12个月后出现中度至中度脑萎缩[12]。总体上，FIRES急性期头颅MRI改变相对不特异，慢性期主要为脑萎缩改变。

治疗方面，本研究中所有患者急性期均应用IVIG、大剂量甲泼尼龙静滴治疗，但治疗效果欠佳。在既往的1项回顾性多中心研究中[8]，共纳入77例FIRES患者，其治疗方式包括抗癫痫药物（中位数为6种）、静脉注射免疫球蛋白（IVIG，30例）、糖皮质激素（29例）。除了IVIG（2例）、生酮饮食（1例）治疗有效外，没有证据表明这些治疗方式有效。该研究结果与本研究结果类似，常规一线免疫治疗往往对FIRES无明确疗效。本研究中少数患者急性期应用托珠单抗、阿那白滞素有效。既往也有文献报道1例急性期FIRES患儿在病程第20天应用托珠单抗治疗，病程第23天癫痫发作减轻（即托珠单抗治疗第3天），后期每间隔2周给药1次共4次，停用托珠单抗后癫痫未复发[13]。这一结果提示早期应用托珠单抗对于减少癫痫发作存在一定疗效。2016年首次报道阿那白滞素治疗1例FIRES患儿[10]，接下来，Lai YC等[14]报道了对阿那白滞素治疗的FIRES患者的研究，急性期患者中共11例应用阿那白滞素治疗1周，发现治疗后较治疗前发作频率减少50%。上述结果提示阿那白滞素急性期应用可能有效。

预后方面，FIRES患者总体预后较差[5,15-16]，56%的患者遗留难治性癫痫，23%的患者合并认知障碍[17]。本研究中，截至末次随访时所有患者的中位

病程为14.0(4~65)个月，13例患者均存在难治性癫痫，多数患者存在认知障碍。总体上，FIRES预后较差，容易遗留难治性癫痫和认知障碍。

4 结 语

本研究分析了15例FIRES患者临床资料及随访预后结局，明确FIRES急性期及慢性期临床特征及治疗预后结局。本研究结果显示该病起病急，病情重，进展迅速，所有患者均在癫痫发作出现后24 h内进展为癫痫持续状态，且癫痫持续状态持续时间长。急性期常合并意识障碍、呼吸衰竭，半数以上患者急性期需行气管插管术及有创呼吸机辅助通气，大多数患者均需进入重症监护室治疗。脑电图常见特征为δ慢波为主的全导弥漫性慢波，发作间期多为多灶性放电，游走性局灶性癫痫发作为其典型的脑电图特征。FIRES急性期头颅MRI表现相对不特异，慢性期主要为脑萎缩改变。FIRES一线免疫治疗效果较差，托珠单抗、阿那白滞素可能对于部分患者急性期癫痫发作有效，但由于目前研究样本量相对较小，且为回顾性研究，未来还需要更大样本量、前瞻性研究以明确其临床特征以及不同免疫治疗的疗效。本研究旨在提升临床医师对FIRES疾病的认识，提高FIRES的诊疗水平，便于早期识别、早期诊断，及时给予合理治疗以期更大程度改善FIRES患者预后。

参 考 文 献

[1] Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, et al. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES): summary and clinical tools[J]. Epilepsia, 2022, 63(11): 2827-2839.

[2] Koh S, Wirrell E, Vezzani A, et al. Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES): a report from FIRES workshop[J]. Epilepsia Open, 2021, 6(1): 62-72.

[3] Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, et al. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(1): 99-108.

[4] Aledo-Serrano A, Hariramani R, Gonzalez-Martinez A, et al. Anakinra and tocilizumab in the chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES): effectiveness and safety from a case-series[J]. Seizure, 2022, 100: 51-55.

[5] van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis[J]. Neuropediatrics, 2017, 48(1): 5-18.

[6] Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, et al. 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[J]. Epilepsia, 2019, 60(8): 1678-1688.

[7] Goh Y, Tay SH, Yeo LLL, et al. Bridging the gap: tailoring an approach to treatment in febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Neurology, 2023, 100(24): 1151-1155.

[8] 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.

[9] Cantarín-Extremera V, Jiménez-Legido M, Duat-Rodríguez A, et al. Tocilizumab in pediatric refractory stataus epilepticus and acute epilepsy: experience in two patients[J]. J Neuroimmunol, 2020, 340: 577142.

[10] Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra[J]. Ann Neurol, 2016, 80(6): 939-945.

[11] Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, et al. Early ictal and interictal patterns in FIRES: the Sparks before the blaze[J]. Epilepsia, 2017, 58(8): 1340-1348.

[12] Rivas-Coppola MS, Shah N, Choudhri AF, et al. Chronological evolution of magnetic resonance imaging findings in children with febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Pediatr Neurol, 2016, 55: 22-29.

[13] Stredny CM, Case S, Sansevere AJ, et al. Interleukin-6 blockade with tocilizumab in anakinra-refractory febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES)[J]. Child Neurol Open, 2020, 7: 2329048X20979253.

[14] Lai YC, Muscal E, Wells E, et al. Anakinra usage in febrile infection related epilepsy syndrome: an international cohort[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(12): 2467-2474.

[15] Lee HF, Chi CS. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up[J]. Seizure, 2018, 56: 53-59.

[16] 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.

[17] Kessi M, Liu FY, Zhan YL, et al. Efficacy of different treatment modalities for acute and chronic phases of the febrile infection-related epilepsy syndrome: a systematic review[J]. Seizure, 2020, 79: 61-68.

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

张 捷，刘 伟，邓 洞，等. 儿童热性感染相关性癫痫综合征的临床特征和预后分析[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(3)：280-286.