



RELATO DE CASO

SÍNDROME DE FIRES: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

FIRES SYNDROME: CASE REPORT E LITERATURE REVIEW

Maria Cristina de Souza Neto¹

Franciele Spader Gaspar²

Lívia Helena Freitas da Silva Cascaes³

Milena da Silva Meyer⁴

OBJETIVO: Descrever o caso de um paciente com Síndrome epiléptica relacionada à infecção febril (FIRES). **INTRODUÇÃO:** A Síndrome convulsiva febril epiléptica crônica (FIRES) é uma condição severa caracterizada por crises convulsivas em crianças saudáveis durante ou após alguns dias de um quadro febril que desenvolvem um padrão refratário. A média de início do quadro é de 8 anos e prevalece nos meninos^(1,2,3,4,5,6,7,8,10,11). Ainda não existe unanimidade em relação a fisiopatologia e o tratamento. Apresenta prognóstico bastante reservado com óbito em 30% dos casos. **METODOLOGIA:** Foi realizada pesquisa em bases de dados nacionais e internacionais para aprofundamento no assunto e descrito caso de um paciente internado em hospital referência do estado em pediatria. **DESCRIÇÃO DO CASO:** paciente masculino, 5 anos de idade, iniciou com quadro gripal e evoluiu com síncope seguida por crises convulsivas. Foram utilizadas diversas medicações anticonvulsivantes sem efetividade e por fim, optou-se por dieta cetogênica que obteve resultado nos primeiros dias de cetose, porém evoluiu com descontrole das crises. **CONCLUSÃO:** Ainda são necessários mais estudos na tentativa de descobrir a fisiopatologia e um tratamento para essa síndrome tão catastrófica.

Descritores: FIRES. Síndrome convulsiva febril epiléptica crônica. Crises convulsivas.

ABSTRACT

AIMS: To report the case of a patient with, reinforcing the importance of clinic suspicion and investigation. **INTRODUCTION:** Chronic epileptic febrile seizure syndrome (FIRES) is a severe condition characterized by seizures in healthy children during or after a few days of a fever that develop a refractory pattern. The average onset of the condition is 8 years and prevails in boys^(1,2,3,4,5,6,7,8,10,11). There is still no unanimity regarding pathophysiology and treatment. It has a very poor prognosis with death in 30% of cases. **METHODOLOGY:** Research was carried out in national

¹Médica Pediatra Intensivista Paliativista do Hospital Infantil Joana de Gusmão de Florianópolis, SC. Coordenadora da Unidade de Cuidados Paliativos. E-mail: mariacristinasn@yahoo.com.br.

²Médica residente do segundo ano em pediatria do Hospital Infantil Joana de Gusmão de Florianópolis, SC. E-mail: franciele.gaspar@hotmail.com.

³Médica residente do terceiro ano em pediatria Hospital Infantil Joana de Gusmão de Florianópolis, SC. E-mail: livia.helena.freitas@gmail.com.

⁴Médica residente do primeiro ano em pediatria Hospital Infantil Joana de Gusmão de Florianópolis, SC. E-mail: milenadsmeyer@gmail.com.



and international databases to deepen the subject and described the case of a patient admitted to a state referral hospital in pediatrics. **CASE DESCRIPTION:** male patient, 5 years old, started with flu and developed syncope followed by seizures. A number of ineffective anticonvulsant medications were used and, finally, a ketogenic diet was chosen, which obtained results in the first days of ketosis but evolved with uncontrolled crises. **CONCLUSION:** More studies are still needed in an attempt to discover the pathophysiology and a treatment for this catastrophic syndrome.

Keywords: FIRES. Chronic febril epileptic syndrome. Seizures.

INTRODUÇÃO

Crise convulsivas febris são as causas mais comuns de convulsões na infância^(1,3). Elas são observadas em 2 a 5% das crianças antes dos 5 anos. As crises causadas pela febre podem ser a primeira manifestação de epilepsia, sendo que 13% dos indivíduos com epilepsia tem história de crise convulsiva febril e 30% tem crises convulsivas febris recorrentes. É possível descrever um espectro de crises convulsivas, de acordo com a severidade como simples crises convulsivas febris, Síndrome de Dravet's e FIRES.

A Síndrome convulsiva febril epiléptica crônica (FIRES) também chamada de “*Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures*” (AERRPS) ou “*devastating epilepsy in school age children*” (DESC), descrita pela primeira vez por Awaya y Fukuyama em 1986, é uma condição severa caracterizada por crises convulsivas em crianças saudáveis durante ou após alguns dias de um quadro febril que desenvolvem um padrão refratário^(1,2,3,4,5,6,7,8,10,11). Segundo Kramer et al, após revisão de 77 pacientes em 2011, a média de início da doença é de 8 anos (variando entre 2 a 17 anos) e é mais prevalente em meninos^(3,4,5). É possível encontrar diversas publicações concluindo que não há agente etiológico infeccioso, metabólico ou genético identificado e o tratamento é resistente a qualquer medicação ou procedimento, incluindo imunoglobulina, corticóides, plasmaferese e rituximab^(1,4,5). Diversas séries de caso a relacionam a encefalite epiléptica, porém análises tanto no líquor quanto metabólicas são negativas^(2,5). A investigação pós-morte ou biopsia também falhou em encontrar sinais de inflamação.

Associação entre epilepsia e processo imunológico foi descrita em doenças neurológicas principalmente relacionadas aos seguintes anticorpos: anticardiolipina, antinuclear, anti-GAD, anti VGKC, anti-NMDA e GluR3. Porém, em 2011, alguns desses anticorpos foram excluídos confirmando-se somente a relação com os anticorpos anti-GAD e anti-GluR3⁽⁶⁾.

A fase aguda está bem descrita na literatura. São crianças saudáveis que apresentam uma doença muito semelhante à encefalite com convulsões que rapidamente passam a um estado



convulsivo refratário, necessitando de terapia intensiva. São critérios estabelecidos para diagnóstico: início agudo de crise convulsiva durante doença febril, ausência de patógeno no líquido ou sangue e progressão para epilepsia refratária^(3,6,7,8).

Existe pouca literatura descrevendo os achados de imagens. Em uma das maiores séries de caso sobre o assunto Baalen et al não encontraram alterações na RNM de 41% das crianças estudadas durante a fase aguda. No entanto, em igual número de pacientes, foi observado mudanças de sinal ou edema na região hipocampal e medial temporal. Na fase crônica, em alguns casos, a RNM mostrou áreas focais de atrofia cortical. Exceto nos períodos de supressão induzidos pelo coma, o eletroencefalograma (EEG) mostrou alterações focais, multifocais ou generalizadas temporais com início frontal^(2,3).

Faz-se diagnóstico diferencial com encefalite viral, uma encefalomielite, encefalite de Rasmussen, anormalidades estruturais cerebelares, mutação do gene protocaderin 19 (PCDH19) e transtornos metabólicos^(1,3,11).

As opções de tratamento são limitadas e pacientes usualmente progridem para epilepsia na vida adulta. Nenhum anti-epiléptico mostrou-se eficaz e o uso prolongado de barbitúricos esteve associado a alterações cognitivas crônicas, e a cirurgia não é recomendada devido as características de crises difusas corticais^(1,2,3,4,5). Estimuladores vagais e dieta cetogênica são as opções mais comumente usadas com resultados variáveis^(5,6,7,8).

O prognóstico é reservado com morte em 30% dos casos, epilepsia refratária após a fase aguda e retardo mental em 66 a 100% dos casos. Os sobreviventes com níveis cognitivos aparentemente normais evoluem com dificuldades de aprendizado, e somente uma minoria sobrevive sem qualquer seqüela neurológica⁽⁹⁾.

Foi realizada pesquisa em bases de dados nacionais e internacionais para aprofundamento em Síndrome de FIRES e descrito caso de um paciente internado em hospital referência do Estado em pediatria.

DESCRIÇÃO DO CASO

L.M.S.P., sexo masculino, 5 anos, admitido na UTI do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), Florianópolis, Santa Catarina, por estado de mal convulsivo refratário ao tratamento medicamentoso. Paciente previamente hígido, internação prévia de três dias, com 1 ano de idade, devido quadro de pneumonia. Vacinação completa. Sem história familiar relevante. Apresentava desenvolvimento neurológico adequado para idade.



Mãe relata que o paciente iniciou com sintomas gripais, tosse, obstrução nasal e febre 48 horas antes do primeiro atendimento médico na unidade básica de saúde aonde recebeu amoxicilina associada a ácido clavulânico. Aproximadamente 36 horas do uso do antibiótico apresentou quadro isolado de síncope seguido por um episódio convulsivo tônico-clônico generalizado, buscando novo atendimento e sendo novamente liberado. A partir de então iniciou com crises convulsivas refratárias às medicações utilizadas, sendo encaminhado a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do hospital de origem. Suspeitou-se de meningoencefalite e utilizou-se, além de antibiótico, aciclovir. Nesse período fez uso de diazepam, clonazepam, fenitoína, fenobarbital, propofol, topiramato, ácido valproico, fenitoína e tiopental, sem melhora das crises convulsivas. Após 20 dias de internação, foi realizada traqueostomia e transferência ao HIJG.

No Hospital Infantil de Florianópolis foi avaliado pela equipe de neurologia clínica e, após descartar causas metabólicas, infecciosas e imunomediadas, diagnosticou-se Síndrome de FIRES. Manteve-se então clobazam, fenobarbital e lorazepam e optou-se pelo início de dieta cetogênica, com melhora aparente das crises convulsivas, porém com EEG com surto-supressão e crises eletrolíticas contínuas. Recebeu alta hospitalar após 82 dias de internação, após procedimento de gastrostomia e controle das crises com uso de dieta cetogênica, fenobarbital, clobazam e clorpromazina.

Uma semana após, voltou a ter crises refratárias e foi novamente internado para acolhimento materno.

CONCLUSÃO

A Síndrome de FIRES está relacionada a crises convulsivas refratárias e não tem etiologia definida, assim como tratamento. Há vários relatos na literatura de introdução de dieta cetogênica para controle das crises, porém em nosso caso não se obteve sucesso.

Ainda são necessários mais estudos na tentativa de descobrir a fisiopatologia e um tratamento para essa síndrome tão catastrófica.

REFERÊNCIAS

1. Flagge NM. Crisis Febriles simples y complejas, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, FIRES y Nuevos Sindromes. Medicina (Buenos Aires). 2013; 73 (Supl I) 1:63-70.
2. Baalen AV, Hausler M, Boor Rainer et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A nonencephalitic encephalopathy in childhood. Epilepsia. 2010; 51(7): 1323-1328.

3. Agarwal A, Sabat Shyamsunder, Thamburaj K, et al. Hippocampal changes in febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). Polish journal of radiology. 2015; 80: 391.
4. Illingworth M, Hanrahan D, Anderson C, et al. Elevated VGKC-complex antibodies in a boy with fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children (FIRES). Developmental Medicine & Child Neurology. 2011; 53: 1053–1057.
5. U Kramer, CS Chi, KL Lin, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. Epilepsia. 2011; 52: 1956-1965. Doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x
6. 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). Epilepsia. 2010; 51: 2033-2037.
7. Wheless JW. Treatment of refractory convulsive status epilepticus in children: other therapies. Semin Pediatr Neurol. 2010; 17: 190-194.
8. Nabbout R. Fires e IHHE: D alienation of the syndromes. Epilepsia. 2013; 54:54-56.
9. Baalen AV, 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. Neuropediatrics. 2012; 43(04): 209-216.
10. Hirsch LJ, Gaspard N, Van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. Epilepsia. 2018; 59(4): 739-744.
11. Specchio N, Fusco L, Vigevano F, et al. Acute-onset epilepsy triggered by fever mimicking FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome): The role of protocadherin 19 (PCDH19) gene mutation. Epilepsia. 2011; 52(11): e172-e175.