

Síndrome epiléptico relacionado con una infección febril (FIRES): lo que el radiólogo debe saber y reconocer

Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): what the radiologist should know and recognize

Leonela Ramírez-Almanza¹, Germán D. López^{1*}, Roy López-Grove¹, Ma. Magdalena Vaccarezza², Manuel S. Pérez-Akly¹, Cristina H. Besada¹

¹Servicio de Diagnóstico por Imágenes; ²Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

El FIRES (síndrome epiléptico relacionado con una infección febril) es un síndrome epiléptico poco frecuente que ocurre a cualquier edad en pacientes previamente sanos. Clínicamente presenta episodios febriles en un periodo de 24 horas a dos semanas previas al inicio del estatus epiléptico. Se consideran dos estadios de la enfermedad: estadio agudo, donde existe refractariedad al tratamiento de las convulsiones durante varias semanas, seguido por un estadio crónico en el cual la epilepsia es intratable, acompañado de diferentes grados de deterioro cognitivo. El estadio agudo se caracteriza por un estudio de resonancia magnética (RM) cerebral normal en la mayoría de los casos. Sin embargo el lóbulo temporal, así como las estructuras temporo-mesiales e hipocampo, pueden verse afectados. En el estadio crónico de la enfermedad, la atrofia difusa y/o esclerosis temporo-mesial unilateral o bilateral puede ser el hallazgo principal; no obstante también es posible una evolución sin lesiones secuelas. Comprender estas anomalías en la RM permite respaldar el diagnóstico de FIRES en el contexto de un paciente con epilepsia refractaria, ya que es un diagnóstico de exclusión.

Palabras clave: Estatus epiléptico. Fiebre. Pediatría.

Abstract

FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) is a rare epileptic syndrome occurring at any age in previously healthy patients. Clinically it presents with febrile episodes within 24 hours to two weeks prior to the onset of status epilepticus. Two phases or stages of the disease are considered: in the acute phase there is refractoriness in the treatment of seizures for several weeks, followed by a chronic phase in which epilepsy is intractable, accompanied by varying degrees of cognitive impairment. The acute phase is characterized by a normal brain magnetic resonance imaging (MRI) study in most cases. The temporal lobe including the temporo-mesial structures and hippocampus may be affected. In the chronic phase of the disease diffuse atrophy and/or uni- or bilateral temporo-mesial sclerosis may be found, a course without sequelae lesions is also possible. It is necessary to understand these abnormalities on MRI to support the diagnosis of FIRES as it is a diagnosis of exclusion.

Keywords: Status epilepticus. Fever. Pediatrics.

*Correspondencia:

German D. López

E-mail: german.lopez@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de recepción: 02-07-2022

Fecha de aceptación: 06-03-2024

DOI: 10.24875/RAR.22000060

Disponible en internet: 25-09-2024

Rev Argent Radiol. 2024;88(4):173-178

www.revistarar.com

1852-9992 / © 2024 Sociedad Argentina de Radiología (SAR) y Federación Argentina de Asociaciones de Radiología, Diagnóstico por Imágenes y Terapia Radiante (FAARDIT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome epiléptico relacionado con infección febril (FIRES) es una subcategoría del estado epiléptico refractario de inicio reciente, que requiere una infección febril previa, con fiebre que comienza entre dos semanas y 24 horas antes del inicio del estado epiléptico refractario con o sin episodios febriles al inicio de las convulsiones¹. Existen hipótesis basadas en un mecanismo que envuelve una reacción cruzada del sistema inmunitario durante una infección que se asemeja a una encefalitis autoinmune². Esta condición es extremadamente rara, con una incidencia de 1 entre 1.000.000³.

En el estadio agudo, el estado epiléptico es refractario al tratamiento. A continuación se produce un estadio crónico de epilepsia intratable^{4,5}.

El FIRES tiene una tasa de mortalidad de hasta el 30%^{4,6}. Los supervivientes desarrollan problemas de aprendizaje y tienen secuelas neurológicas^{6,7}.

El propósito de este artículo es revisar e ilustrar los hallazgos de neuroimagen visualizados en una población con diagnóstico de FIRES en nuestra institución, realizados con resonadores de 1.5 Tesla (Siemens MAGNETOM Avanto®; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania) y resonador 3 Tesla (Ingenia®; Philips Healthcare, Best, Países Bajos). Además, se describirán diagnósticos diferenciales con FIRES.

Presentación clínica

Se presenta generalmente en niños previamente sanos entre tres y 15 años, con una media de 6,5 años. Tiene predilección por el sexo masculino⁴.

En el estadio agudo, las convulsiones son breves, aumentando gradualmente hacia el estado refractario epiléptico, el cual se define como crisis que persisten por más de 60 a 90 minutos después de iniciada la terapia, o tras el tratamiento adecuado con benzodiazepinas más una dosis adecuada de fármacos de segunda línea⁸. Este estadio puede durar entre una y 12 semanas, seguido de un estadio crónico caracterizado por una epilepsia refractaria³.

Hallazgos en resonancia magnética

Estadio agudo

Las imágenes cerebrales suelen ser normales hasta en el 61% de los casos⁹. El papel principal de la radiología es excluir cualquier otra causa estructural de estado epiléptico, como una malformación cortical, un accidente cerebrovascular, trastornos metabólicos o una neoplasia⁹.

Los hallazgos anormales de la resonancia magnética (RM) incluyen alteración de la señal en lóbulos temporales (señal hiperintensa en secuencia ponderada en T2 y FLAIR), ganglios basales, tálamos o tronco encefálico, edema cerebral difuso, así como restricción laminar cortical en secuencias de difusión (Figs. 1 y 2).

La anomalía aguda más común es la afectación de lóbulos temporales (incluyendo las estructuras del lóbulo temporo-mesial y el hipocampo), de forma unilateral o bilateral. Los cambios de señal pueden afectar estructuras como la ínsula o ganglios basales. En secuencia de difusión se puede llegar a observar restricción de la misma⁹ (Fig. 3).

Los cambios menos frecuentes que se han notificado en menos del 5% incluyen edema cortical en otros lóbulos, realce leptomeníngeo, señal hiperintensa en secuencia ponderada en T2 a nivel talámico, anomalías del tronco cerebral, infartos subcorticales multifocales y edema o hemorragia cerebelosa¹⁰.

Fase crónica

Puede caracterizarse con atrofia encefálica, que incluye ventriculomegalia (49,4%) y esclerosis temporo-mesial (24,7%). La atrofia cerebelosa se notificó en el 3,1% de los pacientes⁹. Dichos hallazgos pueden identificarse a partir de la segunda a tercera semana de inicio de la enfermedad¹¹ (Figs. 1 y 2).

Imágenes cerebrales sin hallazgos vinculables a la enfermedad son visibles hasta en un 18,5%⁹. Otros hallazgos incluyen señal hiperintensa en secuencia ponderada en T2 y FLAIR de la sustancia blanca periventricular, ínsula, ganglios de la base y tálamo. Se ha postulado que representa una desmielinización focal transitoria. El mal resultado clínico se correlacionó con peores cambios de señal periventricular. Es controversial si dichos cambios se deben a convulsiones prolongadas o a la propia entidad de la enfermedad¹².

Entre los hallazgos poco comunes se encuentran el realce ependimario, aumento de la señal que afectan a la sustancia gris y a los tractos corticoespinales, y la evolución crónica de múltiples infartos subcorticales.

La espectroscopia por RM cerebral muestra un pequeño pico de lactato, hallazgos con un valor inespecífico (Fig. 4)¹³.

Diagnósticos diferenciales

ENCEFALITIS LÍMBICA

Encefalopatía rápidamente progresiva (normalmente en menos de seis semanas) causada por una

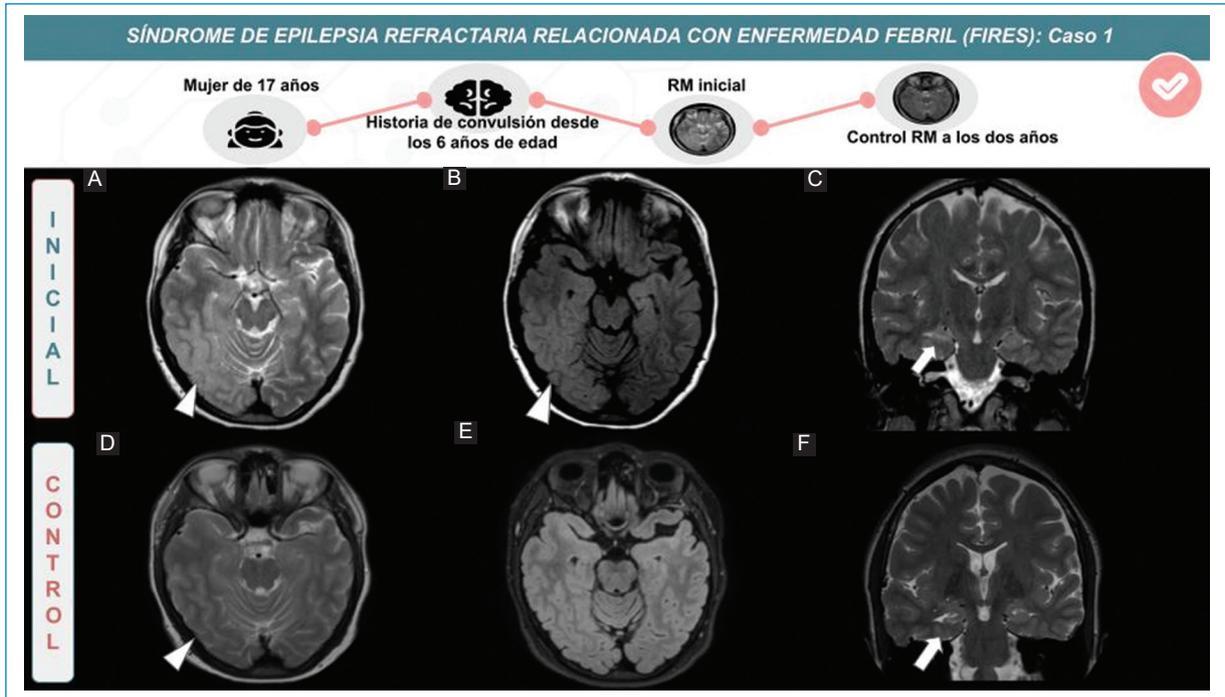


Figura 1. Mujer de 17 años con antecedentes de convulsión febril desde los seis años. RM inicial (**A, B y C**) presenta señal hiperintensa en secuencia ponderada en T2 y FLAIR en región temporal (cabeza de flecha) e hipocampal anterior derecho (flecha). En el control (**D, E y F**), dos años después, se identifica discreta atrofia difusa (punta de flecha) más evidente a nivel temporo-mesial (**F**) (flecha).

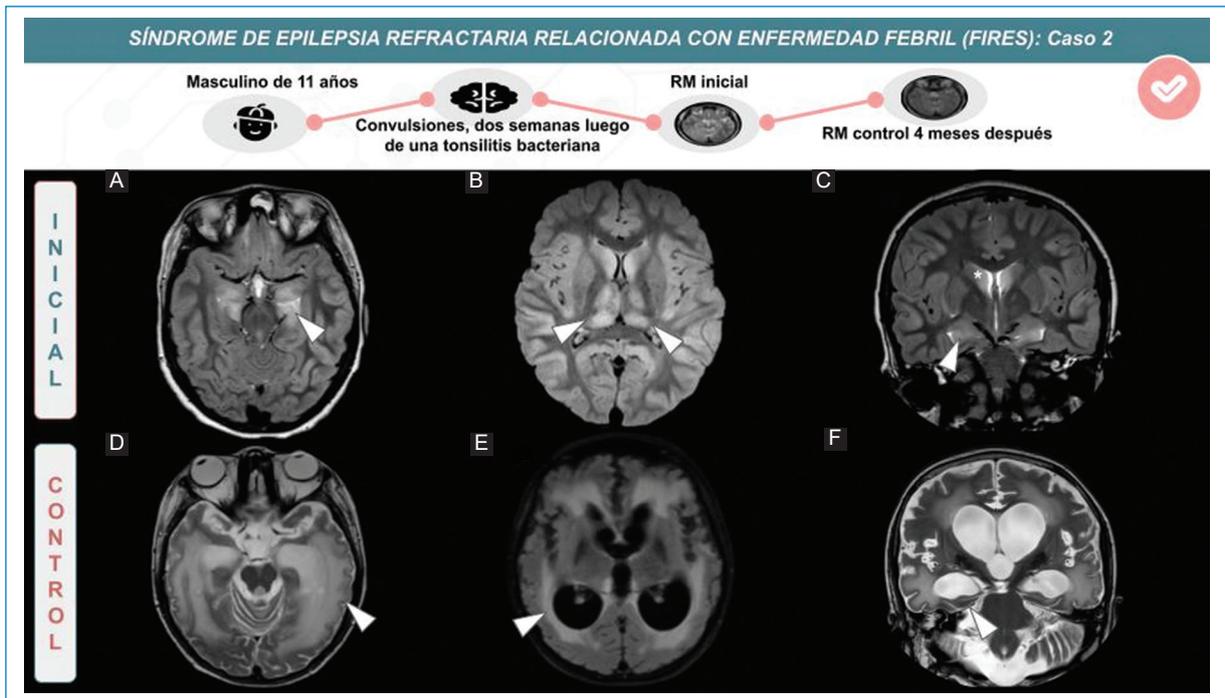


Figura 2. Varón de 11 años con convulsiones a las dos semanas de instaurarse un cuadro de amigdalitis bacteriana. En imágenes iniciales se observa señal hiperintensa en secuencia ponderada en T2 (**A-C**) y FLAIR (**B**) y corteza tumefacta en áreas fronto-temporo-parietales de ambos hemisferios (cabezas de flechas). Control cuatro meses después presenta extensa señal hiperintensa de sustancia blanca subcortical y periventricular de ambos hemisferios en secuencia ponderada en T2 y FLAIR (**D y E**). También se observa atrofia difusa que incluye estructuras temporo-mesiales (**F**).

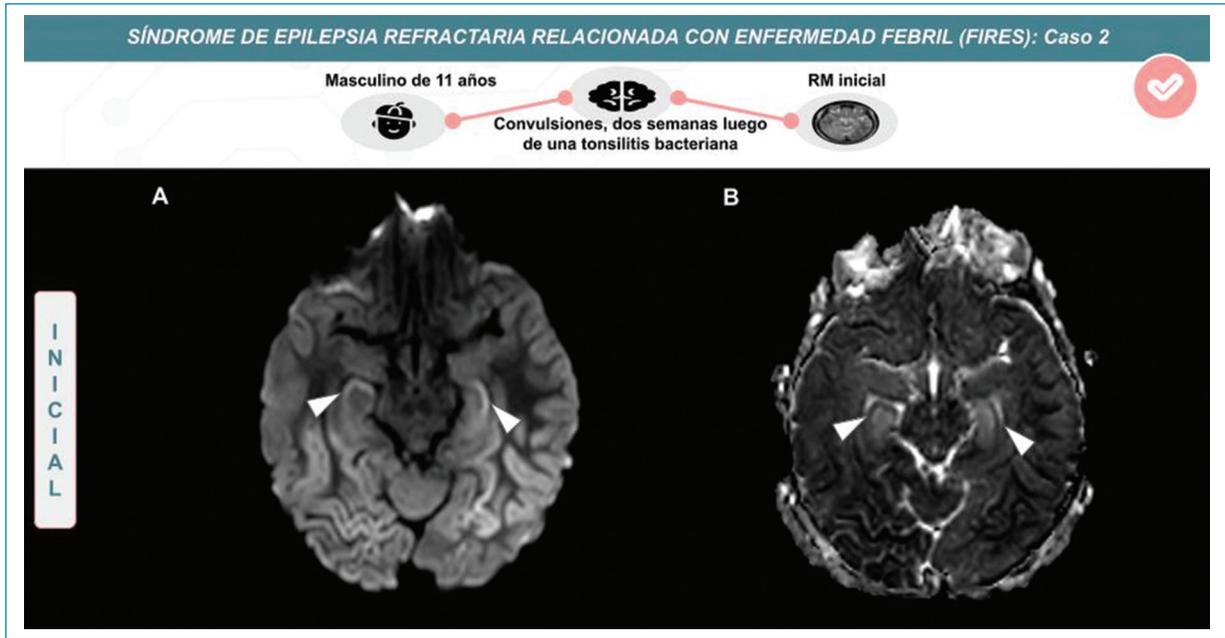


Figura 3. Mismo paciente de la figura 2, donde se muestra en secuencia de difusión (A) y mapa de ADC (B) restricción cortical de la región del hipocampo en secuencias de difusión (cabeza de flecha).

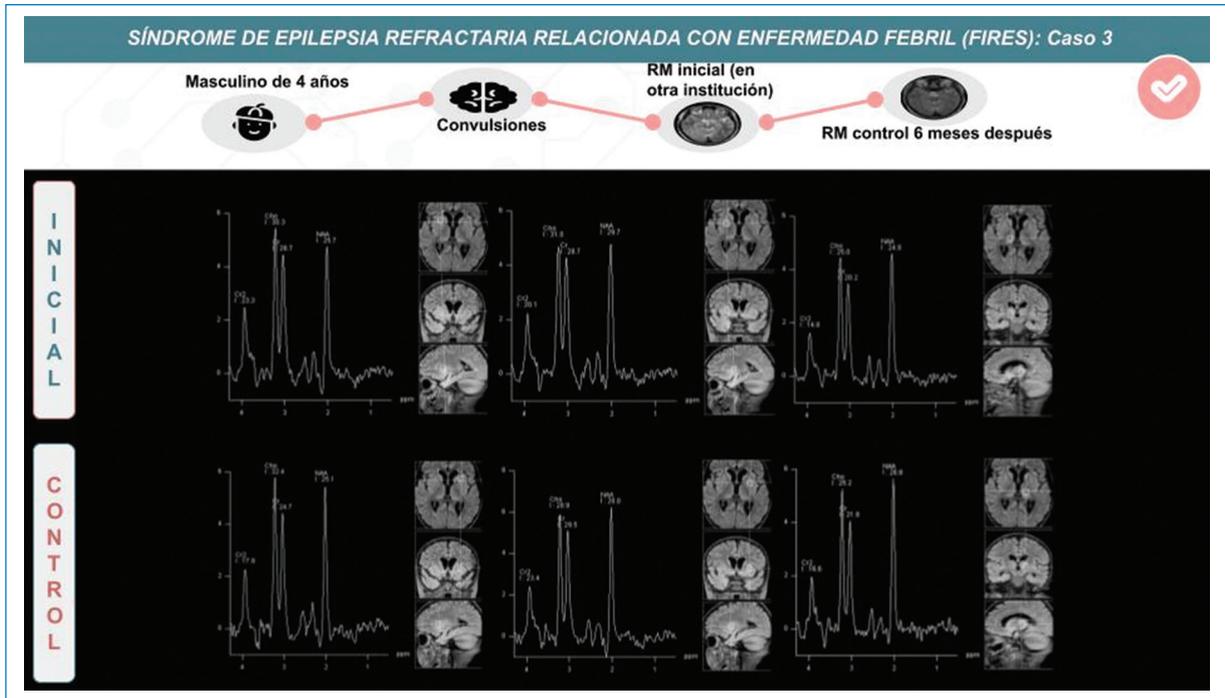


Figura 4. Varón de cuatro años en estudio por epilepsia refractaria. La espectroscopia de RM muestra una disminución difusa de aspartato de N-acetilo en el parénquima afectado.

inflamación cerebral¹⁴ con compromiso de los lóbulos temporo-mesiales y el sistema límbico, manifestándose típicamente por un engrosamiento cortical y un

aumento de la intensidad de la señal en secuencia ponderada en T2 y FLAIR (Fig. 5). Estos hallazgos suelen ser bilaterales, pero asimétricos¹⁵.

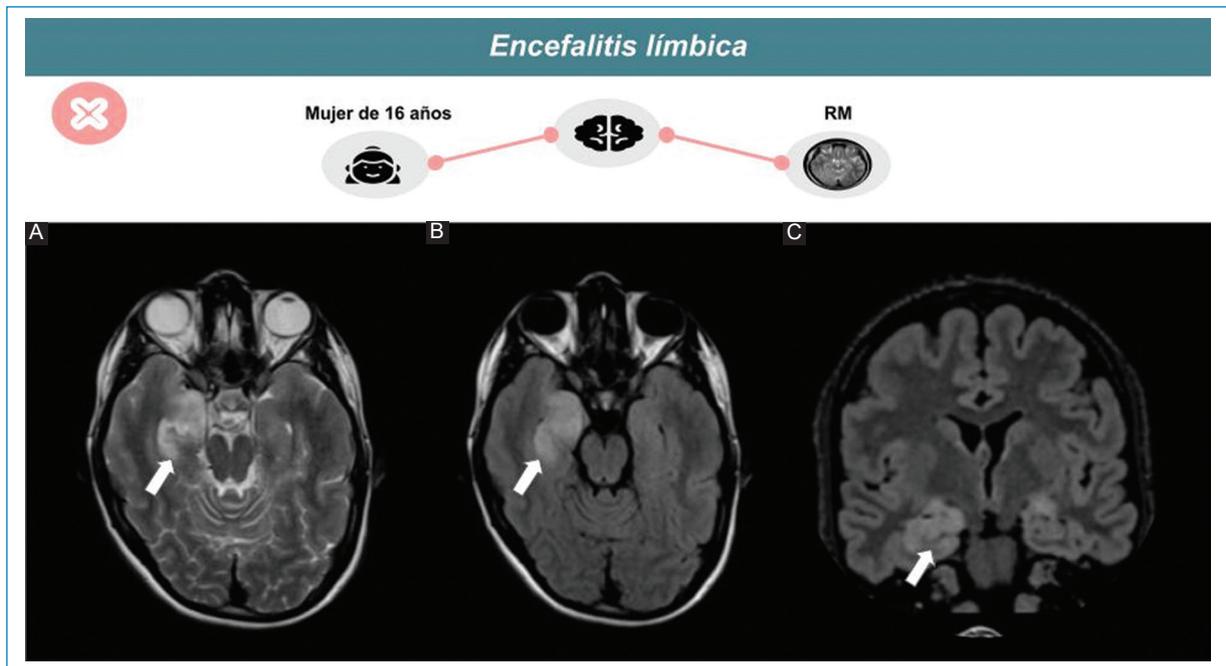


Figura 5. Encefalitis límbica en una mujer de 16 años. Señal hiperintensa ponderada en T2 (A) y FLAIR (B, C) en ambos hipocampos, de predominio derecho (flecha).

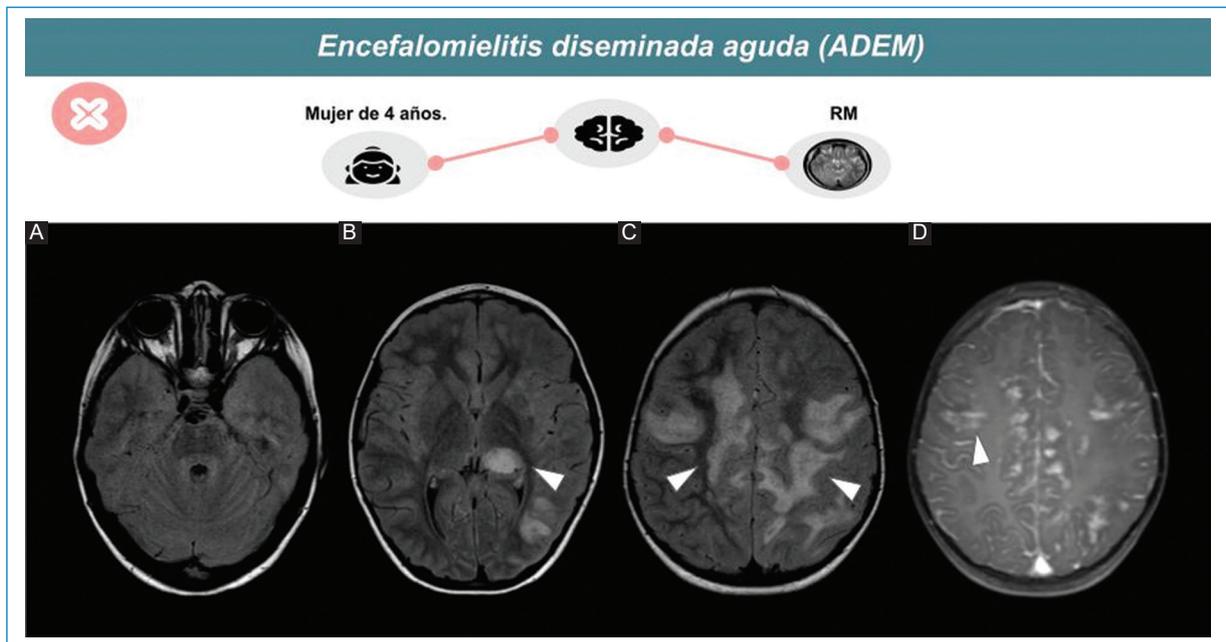


Figura 6. ADEM en una niña de cuatro años. Señal hiperintensa en FLAIR (A-C) de sustancia blanca subcortical y periventricular de ambos hemisferios, así como tálamo izquierdo (flechas). Las lesiones presentan ligero realce tras la administración de gadolinio (puntas de flecha) (D).

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

La encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) es una enfermedad inmunomediada que produce múltiples lesiones inflamatorias en el cerebro y la médula espinal¹⁶.

Las lesiones desmielinizantes se visualizan mejor por RM (Fig. 6). Predomina la afectación de la sustancia blanca, pero también puede verse afectada la sustancia gris, en particular ganglios basales, tálamos y tronco

encefálico¹⁶. Estas lesiones son bilaterales, asimétricas, mal delimitadas y suelen presentar efecto de masa. En secuencias ponderadas en T2 y FLAIR se presentan como áreas parcheadas de aumento de la intensidad de la señal. Para considerar esta entidad, las lesiones en RM deben tener el mismo tiempo evolutivo, sin observarse nuevas lesiones en los estudios de control después del ataque clínico inicial¹⁷.

Conclusiones

El FIRES es una entidad catastrófica con muchas complicaciones y secuelas irreversibles.

Por ende, el radiólogo debe aportar desde su campo estas anomalías en la RM para respaldar el diagnóstico de FIRES, ya que se trata de un diagnóstico de exclusión.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, 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):739-44.
- Acampora R, Subirana PQ, Durante L, Tonziello R, Aversano G, Lieto M, et al. A case of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in young adult: still a diagnostic and therapeutic challenge. *Neurol Sci*. 2022;43:4555-8.
- 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 Sciences*. 2021;11:1030.
- van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlmann G, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2010;51(7):1323-8.
- Lyon G, Dodge PR, Adams RD. The acute encephalopathies of obscure origin in infants and children. *Brain*. 1961;84:680-708.
- Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956-65.
- Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, Zamfirescu A, Adamsbaum C, Plouin P, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsia Res*. 2006;69(1):67-79.
- Bernater R, Calle A, Campanille V, Martínez O, Paoli N, Perassolo M, et al. Status epiléptico: actualización en consideraciones clínicas y guías terapéuticas. *Neurología Argentina*. 2013;5:117-28.
- 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;60(4):585-92.
- Kaufman T, White A. Moyamoya in a patient with FIRES: a first case report. *Neurodiagnostic J*. 2017;57:17-26.
- Byler DL, Grageda MR, Halstead ES, Kanekar S. Rapid onset of hippocampal atrophy in febrile-infection related epilepsy syndrome (FIRES). *J Child Neurol*. 2014;29(4):545-9.
- Lee HF, Chi CS. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up. *Seizure*. 2018;56:53-9.
- Häusler M, Schoberer M, van Baalen A, Weis J, Orlikowsky T, Schmitt B, et al. FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) partially responsive to magnesium and dextromethorphan treatment. *Neuropediatrics*. 2012;43:19.
- Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016;12:1.
- Oyanguren B, Sánchez V, González FJ, de Felipe A, Esteban L, López-Sendón JL, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol*. 2013;20(12):1566-70.
- Lee YJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: differential diagnosis from multiple sclerosis on the basis of clinical course. *Korean J Pediatr*. 2011;54(6):234-40.
- Tillema JM, Pirko I. Neuroradiological evaluation of demyelinating disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(4):249-68.