

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Ángeles del Pedregal

A propósito de un caso de Síndrome de FIRES , crisis convulsivas asociadas a fiebre y daño neurológico irreversible, ¿Será efectiva la dieta cetogénica??

T E S I S

Que para recibir el título de:
Pediatra

P r e s e n t a:
Dra. Ana Paola Barba Cárdenas

Asesor de tesis:

Dr. Alberto Orozco Gutiérrez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A propósito de un caso de Síndrome de FIRES , crisis convulsivas asociadas a fiebre y daño neurológico irreversible, ¿Será efectiva la dieta cetogénica?

Introducción.

El síndrome de FIRES es una encefalopatía epiléptica febril y **catastrófica** sin una etiología definida, es una rara entidad que compromete a una **pequeña** cantidad de pacientes con estatus epiléptico de muy difícil manejo, esta condición fue llamada en 2006 Encefalopatía devastadora epiléptica en niños en edad escolar, también conocida como *Acute Encephalitis with Refractory Repetitive Partial Seizures* (AERRPS) y *Devastating Epilepsy in School-aged Children* (DESC) ² se comenzó a mencionar como Síndrome Epiléptico Febril relacionado con Infecciones. de (FIRES) en 2010 ^{4,9}

Reporte de un caso.

Se trata de un niño de 3 años de edad previamente sano que inicio con un cuadro de infección de vías respiratorias y crisis convulsivas febriles refractarias al tratamiento , fue atendido en otro hospital donde indujeron coma barbitúrico, obtuvieron resonancia magnética normal y EEG que mostró desorganización y lentificación de los ritmos de fondo y presencia de paroxismos, lo trasladan por persistir con 200 crisis convulsivas tónico clónico generalizadas en 24 horas después de 22 días de manejo y para la realización de tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT).

Al llegar se obtiene nuevo EEG con 2 focos uno temporal derecho y frontotemporal izquierdo, se manejo con fenitoína, ácido valproico, lacosamida, clobazam, topiramato, primidona y diazepam, SPECT-CT con presencia de áreas de hipoflujo a nivel temporal derecho, continuo con crisis convulsivas parciales secundariamente generalizadas con duración entre 2 a 11 minutos, con midriasis bilateral y desviación conjugada de la mirada hacia arriba y a la izquierda, presentó además movimientos coreoatetósicos de miembros inferiores con parpadeo, sin retroversión ocular.

Continua con picos febriles secundarios a un foco neumónico y movimientos no coordinados generalizados, por el cual se inicia coma barbitúrico, se realiza PET que muestra hipermetabolismo en ambos hipocampos, RMN con esclerosis mesial del temporal con hipertrofia de predominio derecho, se logra disminuir las crisis convulsivas de 200 a 10 al día por lo que se disminuye el coma barbitúrico encontrándose con ausencia de seguimiento visual, sin fijación de la mirada, cuadriparesia espástica desbalanceada de predominio derecho, se mantiene hospitalizado por 6 meses logrando únicamente un control parcial de las crisis y se egresa continuando con crisis en menor cantidad en casa, En la casa los Padres continúan con los antiepilépticos y emplean dieta cetogénica, con lo cual disminuyen la frecuencia y duración de las crisis .

Un año después reingresa por aumento de las crisis convulsivas secundarias a nuevo proceso febril por una neumonía, al controlar la neumonía disminuyen las crisis y se logran controlar con midazolam, sin recuperación del estado neurológico. Se egresa el paciente con diagnóstico de Síndrome de FIRES.

Definición de las crisis convulsivas febriles.

Existen 2 definiciones aceptadas de convulsiones febriles; una propuesta en 1980 por Los Institutos Nacionales de Salud de los EUA (NIH) que lo definió como “ un evento en la infancia o niñez que ocurre usualmente entre los 3 meses a 5 años de edad, asociado a fiebre pero sin ninguna evidencia de infección

intracraneal o causa definida para la convulsión”, por otro lado, en 1993 la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) definió como crisis febril “una crisis que ocurre en el niño desde el primer mes de edad, asociada a enfermedad febril no causada por una infección del SNC, sin crisis neonatales previas o crisis epiléptica previa no provocada, y no reuniendo criterios para otro tipo de crisis aguda sintomática”, en 1999 la Academia Americana de Pediatría definió las crisis convulsivas febriles simples como aquellas que ocurren en niños previamente sanos, entre los 6 meses a 5 años de edad, breves generalmente de menos de 15 minutos, generalizadas y que ocurren sólo una vez en un período de 24 horas siempre acompañadas de fiebre. Sin embargo, el criterio generalmente aceptado es: una convulsión asociada a una temperatura de más de 38 C, en un niño menor de 6 años, sin signos de infección o inflamación del SNC, ni anomalías metabólicas agudas que puedan causar convulsiones y sin convulsiones afebriles previas ¹. La fiebre es la causa más frecuente de crisis convulsivas en la edad pediátrica ².

Epidemiología de la Crisis convulsivas febriles.

Las convulsiones febriles son muy frecuentes y benignas, representan la mayoría de las convulsiones en el niño, entre el 2-5% de los niños experimentan convulsiones febriles antes de los 5 años de edad por lo que es una de las causas más comunes de admisión a Urgencias en pediatría, es una crisis epiléptica, y sin embargo no se considera como tal.¹

Las crisis convulsivas febriles pueden ocurrir tanto en infecciones virales como bacterianas, aunque las infecciones virales son las más comunes, pueden incluir infecciones del tracto respiratorio alto o faringitis (38%), otitis media (23%), neumonía (15%), gastroenteritis (7%), roséola infantil (5%) e infecciones no virales (12%), se ha postulado también una asociación específica entre el herpes virus humano 6 (roséola infantil) y las crisis febriles ¹. El estudio multicéntrico de la Academia Americana de Neurología, (FEBSTAT) demostró que los virus herpes humano (HHV) 6-B y HHV 7-(virus de roséola) son responsables de un tercio de los estados convulsivos febriles en el niño ¹.

Fisiopatología.

y se han descrito diversos mecanismos etiopatogénicos para tratar de explicar la relación de la fiebre con las convulsiones

1. La fiebre aumenta la temperatura cerebral modificando la respuesta de los canales iónicos dependientes de voltaje, lo que altera la cinética y la amplitud de las corrientes iónicas.
2. También produce liberación de mediadores inflamatorios como la Interleucina 1-beta (IL1B) que disminuye el umbral convulsivo
3. Otro mecanismo propuesto se relaciona a diversos genes que codifican para canales de sodio voltaje-dependientes (NaV) y receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA).
4. La fiebre produce hiperventilación y la alcalosis secundaria en individuos genéticamente susceptibles ha sido mencionada como una causa, sin embargo este mecanismo proconvulsivo es muy discutible ¹⁻².

Síndrome de FIRES.

Fue reportado por primera vez en 1986 por Awaya y Fukuyama ⁷. Es cada vez más conocido y se presenta en tanto en adultos como en niños previamente sanos, siendo más frecuente en estos últimos ⁴, con un debut entre 4-9 años en un 73-75% de los casos ², inicia como un cuadro febril sugestivo de encefalitis con estatus epiléptico multifocal de difícil control y que evoluciona hacia una epilepsia crónica, refractaria y focal, con deterioro del área cognitiva y conductual ¹.

La patogenia es muy controvertida, aunque existe enfermedad infecciosa febril previa en un 96% de los casos, y en el 55-60% de los casos de tipo respiratorio inespecífico ², se ha especulado con distintas teorías incluyendo canalopatía, encefalitis viral y autoinmune, así como respuesta inflamatoria cerebral local anómala ². En la actualidad, se piensa que las convulsiones ponen en marcha una respuesta inflamatoria mediada por citocinas como IL-1B e IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), principalmente a nivel de hipocampo y sistema límbico, causando hiperexcitabilidad neuronal por liberación de glutamato, pérdida del poder inhibitorio del GABA, alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que origina un círculo vicioso y el estado epiléptico, lo cual causa aumento de calcio intraneuronal y apoptosis, angiogénesis anormal, disminución del número de neuronas y reorganización de circuitos ². El gen SCN1A es el principal involucrado en esta patología, aunque también se ha relacionado las mutaciones en los genes PCDH19 y POLG, las cuales la mayoría ocurren de novo ⁶. El gen SCN1A codifica los canales iónicos de sodio dependientes del voltaje subunidad alfa 1 ¹. El PCDH19 (procaderina 19), las caderinas de las que la PCDH es una molécula similar, son proteínas de adhesión celular dependientes de calcio ¹. Dicho gen se encuentra localizado en Xq22 que determina una disfunción en la molécula de adhesión célula-célula calcio dependiente, se ha encontrado en el 30% de los pacientes con S. de FIRES.

Crterios diagnósticos propuestos por Sakuma et al. (2010) ⁵

Hallazgos obligatorios:

- Inicio agudo de convulsiones o pérdida de la conciencia, en la ausencia de retraso mental previo o convulsiones previas.
- Crisis parciales extraordinariamente frecuentes y refractarias, con necesidad de anestesia por largo tiempo (2 o más semanas) con barbitúricos intravenosos o benzodiazepinas para lograr coma en un EEG
- Continuos cambios a epilepsia refractaria sin un periodo latente

Hallazgos que lo apoyan:

- Enfermedad febril previa, que ocurre 2-10 días antes del inicio de los síntomas neurológicos.
- Fiebre persistente durante la fase aguda de la enfermedad
- LCR: mediana pleocitosis o aumento de proteínas (marcadores de inflamación como IL-6 o neopterin) o ambas
- EEG: ritmo lento durante la fase aguda o espigas multifocales durante la fase crónica (EEG ictal revela varios focos de descargas epileptiformes con generalización secundaria frecuente)
- RMN: sin anomalías específicas en T2/FLAIR con signos hiperintensos en lóbulo temporal
- Secuelas neurológicas profundas: deterioro cognitivo, desórdenes psiquiátricos, problemas en la memoria, como también discapacidad motora.

Manifestaciones clínicas

Los tipos de convulsiones al inicio de la enfermedad son principalmente parciales o secundariamente generalizadas. Las convulsiones parciales con frecuencia son complejas y frecuentemente con mioclonías faciales.

La fase aguda se presenta en niños previamente sanos con datos de encefalitis, con convulsiones que rápidamente pasan a un estatus convulsivo refractario requiriendo cuidados en terapia intensiva. Tiene tres fases:

1. Fase inicial; con una convulsión febril simple.

2. Fase Aguda; Pocos días después convulsiones recurrentes o estatus epiléptico refractario, a menudo ya sin fiebre y generalmente sin compromiso neurológico adicional.

2. Fase crónica, epilepsia resistente a tratamiento y compromiso neuropsicológico grave ¹. Las crisis epilépticas iniciales cursan con una situación de crisis agudas repetitivas, con hasta más de 100 crisis al día, o lo que es aún más frecuente, como un cuadro de estatus epiléptico establecido y de curso refractario desde su origen. Las crisis son focales en un 75% de los casos, destacando la semiología perisilviana, insular y/o mesial temporal. Los pacientes pueden permanecer hasta 4 meses en situación de estatus epiléptico incontrolable, con una mortalidad entre 9-30%. Semanas o meses después las crisis ceden y sin periodo libre de síntomas, van a ir desarrollando una encefalopatía epiléptica con epilepsia secular evolutiva en un 95-97% de los casos, 66-100% de los pacientes con FIRES desarrollan déficits neurocognitivos y conductuales de grado variable, con afectación primordial de **funciones ejecutivas** ².

Diagnóstico.

El EEG en la fase inicial pone de manifiesto una sobrecarga de ritmos rápidos farmacológicos, un patrón de lentificación difusa pseudoencefalítica o bien un patrón de lentificación fronto-temporal multifocal, en la fase evolutiva muestra anomalías epileptiformes de localización primordial fronto-temporal. La RMN cerebral en la fase de estatus epiléptico es normal en un 55-80% de los casos y el resto muestra hiperseñales focales en secuencias T2 y en regiones mesiales temporales y/o insulares, la RMN 3-6 meses después de puede seguir siendo normal en un 50% o bien mostrar atrofia cortico-subcortical difusa o frontotemporal, el PET cerebral en la fase aguda muestra hipometabolismo focal de localización orbito-frontal y/o parieto-temporal bilateral, la necropsia o biopsia cerebral son totalmente normales en un 50-60% de los pacientes en la fase aguda, en el resto se describen formas de gliosis inespecífica reactiva en ausencia de inflamación, pérdida neuronal y/o infiltrados leptomeníngeos ².

El síndrome de FIRES se presenta en promedio a los 8 años, con un rango entre 2-17 años, es más frecuente en hombres sobre mujeres (4:3), la enfermedad previa más común es infección del tracto respiratorio superior, la fiebre se presentó en promedio 4 días antes de las convulsiones con un rango entre 1-14 días, al presentarse las crisis se exacerban rápidamente evolucionando en menos de 24 horas a estatus epiléptico pudiendo presentar cientos de convulsiones por día, habitualmente tienen pérdida de la conciencia entre cada ataque y las mas comunes son crisis parciales.

El EEG demostró muestra de 2 a 4 focos de origen bilateral provenientes de región frontotemporal, temporal o frontal, el LCR presenta pleocitosis en el 57%, los cultivos y el panel viral son negativos. la RMN se mostró normal en algunos pacientes mientras que en otros se observo hiperintensidad en la corteza y materia blanca subcortical en el lóbulo temporal izquierdo, el resto aumento de la intensidad en el hipocampo y corteza insular, ninguno con edema citotóxico o isquemia, pero 4 semanas después los estudios de imagen mostraron edema cortical bilateral no observado al inicio

El manejo habitual son altas dosis de barbitúricos o midazolam acompañado de ventilación mecánica y dura entre 1-41 días con una media de 19 días. ^{3,7}.

Tratamiento.

Con respecto al tratamiento de la fase inicial, el estatus epiléptico se muestra refractario a todos los medicamentos anticonvulsivos, los mas usados son dosis altas de fenitoína, fenobarbital y/o perfusión continua de midazolam obteniéndose sólo respuestas parciales, se ha descrito una respuesta positiva a la inmunoterapia parenteral con inmunoglobulinas y/o megadosis de corticoides parenterales con reportes que hablan de eficacia en un 20-25% de los pacientes, en la fase secular, las crisis son de muy difícil control, requiriendo politerapia con fenobarbital, fenitoína y carbamazepina ².

Dieta Cetogénica.

La dieta cetogénica se ha estado usando como modalidad de tratamiento para las convulsiones incoercibles desde el principio de los años 1920. Se desconoce el mecanismo exacto de acción. En general, estudios clínicos no controlados han informado que alrededor de un tercio de los pacientes con convulsiones intratables llegan a estar sin convulsiones mientras llevan la dieta cetogénica. Entre los efectos adversos que se atribuyen a esta dieta están: deshidratación, síntomas gastrointestinales, hipoglicemia, y deficiencias de vitaminas y carnitina. En algunos pacientes también se pueden manifestar efectos del conocimiento, hiperlipidemia, función defectuosa de los neutrófilos, producción de piedras renales, neuropatía óptica, osteoporosis, y deficiencia de proteínas. La dieta cetogénica se originó del principio de que la inanición ejerce efectos anticonvulsivos, y que una dieta alta en grasas y baja en carbohidratos podría imitar el ayuno. Durante los años 1940 y 1950 y con el advenimiento de las drogas anticonvulsantes esta dieta se consideró voodoo. En 1971, Huttenlocher et al. presentaron una dieta alterna que usaba un aceite insaboro, incoloro, e inodoro, que proveía el 60% de las calorías diarias como triglicéridos de cadena mediana. Esta dieta fue modificada luego para combinar triglicéridos de cadena mediana (30%) con de cadena larga (41%) y se le añadió agua y gelatina para formar una emulsión. La dieta cetogénica ha recuperado popularidad en los Estados Unidos como alternativa a las drogas anticonvulsantes en pacientes que no responden o que experimentan efectos adversos a las drogas. En este artículo se discute la importancia del contenido de carbohidratos y de la formulación de la droga al escoger medicamentos mientras se mantiene la dieta cetogénica. Se deben utilizar con cuidado los medicamentos que causen deficiencia de carnitina, así como los que influyen el metabolismo de carbohidratos. Se incluye el contenido de carbohidratos de algunos medicamentos para ayudar al lector al seleccionar la droga y la formulación más apropiada para los pacientes que estén en la dieta cetogénica. El éxito de ésta en controlar las convulsiones incoercibles depende mucho de la adhesión del paciente a la dieta.

La dieta cetogénica la cual tiene una alta tasa de respuesta 75-80% ², es una alternativa a la farmacoterapia para estatus epiléptico refractario en el FIRES, e un estudio mostró su eficacia en 7 de 8 pacientes, el mecanismo de acción aún continúa misterioso, pero hay evidencia creciente de un cambio fundamental de glicólisis como metabolismo intermediario, la dieta cetogénica contribuye para proveer energía a las neuronas. Los cuerpos cetónicos y los ácidos poliinsaturados pueden jugar varios papeles por distintos mecanismos, incluyendo el aumento en la cadena respiratoria mitocondrial, producción de ATP y disminución de la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS). El estatus epiléptico detona el mecanismo de muerte celular incluyendo apoptosis y necrosis, el mecanismo de apoptosis incluye la liberación del citocromo C de la mitocondria vía activación de caspases 3 y 8, además del aumento de la producción de ROS mediado bien por inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial o disminución del ATP es un factor crítico de la cascada de la muerte celular que se cree que está involucrada durante la epileptogénesis. La dieta cetogénica previene la pérdida neuronal en los ratones expuestos al ácido kainico y disminuye significativamente el ROS en el hipocampo ⁴.

En otro artículo se observó que todos los pacientes presentaron epilepsia crónica, en 5 de los 6 pacientes no hubo periodo libre de convulsiones posterior a la fase aguda, el resto estuvo 2.5 años libre de convulsiones bajo tratamiento anticomisial antes de iniciar convulsiones refractarias, se siguió de 5 a 17 años posteriores al inicio de presentación, las convulsiones se presentaron en múltiples ocasiones por mes en 4 pacientes, 2 presentaban convulsiones diarias, uno de ellos hasta 70 crisis por mes, 1 con estatus epiléptico refractario el cual requirió admisión a terapia intensiva ⁷.

El diagnóstico diferencial es con una encefalitis viral, una encefalomiелitis, encefalitis de Rasmussen, anomalías estructurales cerebrales y trastornos metabólicos ¹.

Discusión:

La dieta cetogénica ha mostrado resultados prometedores para controlar las convulsiones intratables, no obstante, se necesitan estudios clínicos cuidadosamente controlados para poder evaluar mejor la eficacia de la dieta durante su uso y después de discontinuarse. Tiene una alta tasa de respuesta, aunque su mecanismo de acción continua siendo investigado, ha sido un tratamiento eficaz en estos pacientes.

En el caso que se presenta, hubiera valido la pena utilizar desde un inicio este tratamiento, de esta manera los resultados pudieran haber sido mas valorables, ya que se utilizó una vez instauradas las complicaciones y debería ser nuestra principal finalidad, el evitar que estas se presenten.

Al tratar a un paciente con una dieta cetogénica, inducimos al organismo a una cetosis, que como en varios estudios publicados se observó que los cuerpos cetónicos y los ácidos poliinsaturados pueden jugar varios papeles por distintos mecanismos, incluyendo el aumento en la cadena respiratoria mitocondrial, producción de ATP y disminución de la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS).

Durante este trabajo me pude dar cuenta de la gran cantidad de información que se tiene de este padecimiento, que aunque poco frecuente, es algo muy importante, ya que con un tratamiento adecuado, es muy probable que se puedan evitar muchas complicaciones, es necesario seguir investigando, las causas de este severo e irreversible síndrome, no se tiene muy claro hasta donde podría ayudar este tratamiento si se inicia desde el momento del diagnóstico y no hasta la presencia de las complicaciones, como debilidad considero importante mencionar que debido a la baja incidencia de este síndrome no se encuentran muchos datos a cerca de la respuesta a este tratamiento, solo son algunas teorías del por que la dieta cetogénica puede funcionar en estos pacientes, además esta no se inicia hasta una vez instauradas las complicaciones, lo que valdría la pena es realizar nuevas investigaciones en donde se aplicaran este tipo de tratamientos alternativos al momento del diagnóstico.

Lo que pretendo con esta tesis es abrir paso hacia nuevas investigaciones tanto de la fisiopatología como de diferentes tratamientos para evitar las consecuencias catastróficas que esta enfermedad causa en niños previamente sanos y que la esperanza de vida de estos pacientes sea mayor y con mejor calidad; las aportaciones que se hacen aquí principalmente son la gran evidencia que se ha encontrado al manejar a estos pacientes con este tratamiento alternativo y el mecanismo de acción, que si bien todavía no se conoce con claridad, las teorías que se manejan son de gran valor y bien fundamentadas.

Conclusión:

El síndrome de FIRES es una encefalopatía epiléptica febril y **catastrófica** sin una etiología definida, es una rara entidad que compromete a una **pequeña** cantidad de pacientes con estatus epiléptico de muy difícil manejo. Aquí presenté un caso de un paciente el cual se trato en el Hospital Ángeles del Pedregal, el cual presentó las manifestaciones clínicas necesarias para llegar al diagnóstico, meses después de su alta hospitalaria reingresa por una exacerbación de las crisis convulsivas, el paciente se manejo con la dieta cetogénica como tratamiento alternativo a los anticomosiales y se pudo comprobar la disminución importante de las crisis convulsivas, aunque las complicaciones ya estaban instauradas y quizás hubiera valido la pena iniciar este manejo desde el momento del diagnóstico, pero se trata de abrir la posibilidad para casos futuros. Este síndrome tiene una alta tasa de morbi-mortalidad y aún su etiología es incierta, es probable que según se continúe con las investigaciones se pueda encontrar mejores alternativas en el tratamiento, se encontraron diversas dificultades, ya que son pocos los artículos en donde se menciona este síndrome y aún menos en donde se habla de la dieta cetogénica como una alternativa al tratamiento, considero de gran importancia que se continúe con esta investigación, ya que si bien es una enfermedad irreversible una vez instauradas las consecuencias, podría evitarse el desarrollo de la enfermedad si se trata al momento del diagnóstico.

Bibliografía

1. Moreno de Flagge Noris, CRISIS FEBRILES SIMPLES Y COMPLEJAS, EPILEPSIA GENERALIZADA CON CRISIS FEBRILES PLUS, FIRES Y NUEVOS SÍNDROMES, MEDICINA (Buenos Aires) 2013; 73 (Supl. I): 63-70
2. Juan José García Peñas,¹ Jana Domínguez Carral,² Verónica Puertas Martín, SÍNDROMES EPILÉPTICOS QUE SE INICIAN CON CRISIS FEBRILES, REV MED HONDUR 2014;82(Supl. No. 2):1-108
3. Uri Kramer, yChing-Shiang Chi, zKuang-Lin Lin, xNicola Specchio, {Mustafa Sahin, {Heather, Olson, **Rima Nababout, yy,zzGerhard Kluger, Jainn-Jim Lin, and xxAndreas van Baalen, Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) Pathogenesis, treatment, and outcome A multicenter study on 77 children *Epilepsia*, 52(11):1956–1965, 2011 doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x
4. Rima Nababout, *Michel Mazzuca, Philippe Hubert, Sylviane Peudennier, Catherine Allaire, Vincent Flurin, Marina Aberastury, Walter Silva, and Olivier Dulac, Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) 51(10):2033–2037, 2010 doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x
5. Y. Ismail Fatima, Kossoff Eric H, AERRPS, DESC NORSE, AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: Milti-labeling or distinct epileptic entibies?, *Epilepsia*, 52(11):e185–e189, 2011 doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03293.x
6. Appenzeller Silke, Helbig Ingo, Stephani Ulrich, et. Al, Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is not caused by SCN1A, POLG, PCDH19 mutations or rare copy number variations, *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2012, DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04435.x
7. Howell Katherine B., Katanyuwong Kamornwan, Mackay Mark T. et.al, Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome, *Epilepsia*, 53(1):101–110, 2012 doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03350.x
8. Specchio Nicola, Fusco Lucia, Vigevano Federico, Acute-onset epilepsy triggered by fever mimicking FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome): The role of protocadherin 19 (PCDH19) gene mutation, *Epilepsia*, 52(11):e172–e175, 2011 doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03193.x
9. Van Baalen A., Häusler M, Boor R, Rohr A., Sperner J. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* Volume 51, Issue 7, pages 1323–1328, July 2010
10. Tallan Kimberly, Nahata Milap, Tsao Chang-Yong, Role of the Ketogenic Diet in Children with Infractable Seizures, *Ann Pharmacother*, Marzo 1998, Vol. 32, No. 3, 349-361