



FIRES

Wat is FIRES?

FIRES is een aandoening waarbij kinderen op de schoolgaande leeftijd plotseling een zeer moeilijk behandelvorm van epilepsie krijgen die grote negatieve invloed heeft op hun ontwikkeling.

Hoe wordt FIRES ook wel genoemd?

FIRES is een afkorting die staat voor Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. Het woord febrile geeft aan dat de epilepsie vaak ontstaat nadat een kind koorts heeft gekregen. Het woord infectie geeft aan dat de koorts waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een infectie. Epilepsy syndrome betekent epilepsie syndroom. En het woord related geeft aan dat het ontstaan van dit epilepsie syndroom verband heeft met de koorts als gevolg van een infectie.

AERPRS

Een ander woord dat ook wel voor FIRES gebruikt wordt is AERPRS. Deze letters staan voor Acute Encefalopathy with Refractile Partial Repetative Seizures. Encefalopathy geeft aan dat de hersenen niet goed functioneren. Het woord seizures is het Engelse woord voor epilepsie aanvallen. De woorden refractile en repetative geven aan dat de epilepsie aanvallen achter elkaar blijven komen en dat zij moeilijk te onderdrukken zijn met medicijnen. Het woord partial geeft aan dat het om epilepsie aanvallen gaat die op een bepaalde plek in de hersenen ontstaan.

DESC

Devastating Epileptic encephalopathy in School-aged Children (DESC) is ook een term die werd gebruikt voor FIRES. Het woord devastating betekent dat deze vorm van epilepsie grote negatieve gevolgen heeft voor de ontwikkeling van kinderen. School-Aged children betekent kinderen in de schoolgaande leeftijd.

NORSE

NORSE staat voor New-Onset Refractory Status Epilepticus. Het woord new onset betekent dat de klachten ineens ontstaan zonder dat kinderen daarvoor last hadden van epilepsie. Het woord refractory geeft aan dat de epilepsie aanvallen niet goed onder controle te krijgen zijn met medicijnen. Het woord status epilepticus geeft aan dat de aanvallen continu doorgaan.

Hoe vaak komt FIRES voor bij kinderen?

FIRES is een zeldzame aandoening. Geschat wordt dat het bij één op de 100.000 kinderen voorkomt.

Bij wie komt FIRES voor?

FIRES komt vooral voor bij kinderen op de lagere of middelbare schoolleeftijd, tussen de leeftijd van drie en vijftien jaar.

Zowel jongens als meisjes kunnen FIRES krijgen.

Wat is de oorzaak van het ontstaan van FIRES?

Niet bekend

De oorzaak van het ontstaan van FIRES is niet bekend. Omdat kinderen vaak koorts hebben voordat FIRES ontstaat, wordt er gedacht dat FIRES ontstaat als gevolg van een virusinfectie maar hiervoor worden met onderzoeken geen aanwijzingen gevonden. Ook wordt gedacht dat FIRES een auto-immuunaandoening is. Dit is een aandoening waarbij de afweer van het



lichaam die normaal bacteriën en virussen opruimt, ook het eigen lichaam gaat aanvallen. In dit geval dus de hersenen. De hersenen raken hierdoor ontstoken en beschadigd. Bij veel auto-immuunaandoeningen kan tegenwoordig een antistof gevonden worden die de oorzaak is van de auto-immuunaandoening, maar bij FIRES is dit nog niet gelukt.

Verzamelnaam

FIRES is waarschijnlijk een verzamelnaam voor verschillende aandoeningen die allemaal kunnen zorgen voor deze ernstige en moeilijk behandelbare vorm van epilepsie. Het is goed mogelijk dat over een paar jaar duidelijk is wat de oorzaak is van het ontstaan van FIRES en dat dan niet meer de naam FIRES wordt gebruikt maar een specifiekere naam. Omdat er tot die tijd geen oorzaak en dus geen andere naam bekend is, wordt de verzamelnaam FIRES gebruikt.

Wat zijn de symptomen van FIRES?

Koorts

De meeste kinderen die FIRES ontwikkelen hebben in de dagen ervoor last gehad van koorts en bijvoorbeeld een verkoudheid, keelpijn, hoesten of diarree als gevolg van een infectie.

Epilepsieaanvallen

Kinderen met FIRES krijgen van het een op het andere moment last van epilepsie aanvallen. Vaak is dit enkele dagen nadat kinderen ziek zijn geweest. Op moment van ontstaan van de aanvallen is er meestal geen sprake meer van koorts of ziek zijn. De epilepsie aanvallen kunnen bestaan uit schokken in een arm of een been, verstijven van een arm of een been, slap worden van een arm of een been, staren, wegdraaien van de ogen, smakken met de mond of met de tong. Vaak komen er veel epilepsie aanvallen achter elkaar voor. Tussen de aanvallen in, zijn de meeste kinderen erg slaperig of juist verward.

Terugval in ontwikkeling

Kinderen met FIRES vertonen vaak en terugval in hun ontwikkeling. Ze zijn niet meer in staat om zelf te zitten, staan of te lopen terwijl ze dat voorheen wel konden. Kinderen kunnen ook terug val krijgen qua praten, sommige kinderen praten helemaal niet meer. Een terug val in gedrag kan ook voorkomen. Kinderen die zindelijk waren, zijn dit vaak verlerd. Ook kunnen kinderen niet meer weten hoe ze moeten eten, kauwen, slikken of drinken.

Veranderd gedrag

Kinderen met FIRES zijn tussen de aanvallen door vaak erg prikkelbaar. Ze huilen gemakkelijk en zijn niet gemakkelijk te troosten. Ook zijn kinderen vaak in zich gekeerd en maken ze nauwelijks contact met mensen in hun omgeving. Kinderen kunnen soms hun ouders en broertjes en zusjes niet herkennen.

Hoe wordt de diagnose FIRES gesteld?

Verhaal en onderzoek

Op grond van het verhaal van een kind die altijd gezond is geweest en die ineens na koorts veel epilepsie aanvallen gaan krijgen die niet goed te onderdrukken zijn met medicijnen kan de diagnose FIRES worden vermoed. Er zal nader onderzoek moeten plaats vinden of de oorzaak van het ontstaan van de epilepsie aanvallen kan worden opgespoord. Aandoeningen zoals een virale encefalitis (bijvoorbeeld herpes encefalitis), auto-immuun encefalitis (bijvoorbeeld anti-NMDA receptor encefalitis), genetische aandoeningen (Dravet syndroom) en stofwisselingsziekten (zoals Alpers syndroom) kunnen soortgelijke symptomen geven. Bij deze aandoeningen worden wel afwijkingen gevonden bij aanvullend onderzoek, bij FIRES



niet. FIRES is in die zin een diagnose die gesteld wordt als al deze andere aandoeningen zijn uitgesloten. Er is geen test die positief kan bewijzen dat er sprake is van FIRES.

Bloedonderzoek

Bij kinderen die plotseling veel epileptische aanvallen krijgen zal bloed gecontroleerd worden om te kijken of er een tekort is aan suiker (glucose), natrium, calcium, magnesium die de oorzaak zou kunnen zijn van het ontstaan van FIRES. Bij FIRES worden geen bijzonderheden gevonden. Ook zal gekeken worden naar ontstekingswaarden in het bloed (CRP, witte bloedcellen), deze waarden kunnen bij FIRES licht verhoogd zijn. Bloedkweken tonen bij FIRES geen bacteriën aan. Onderzoek van bloed op doormaken van een virus toont misschien een virus aan die verantwoordelijk is geweest voor de koorts.

MRI scan

Kinderen die plotseling last krijgen van epilepsie aanvallen zullen een MRI scan van de hersenen krijgen om te kijken of er in de hersenen een afwijking te zien is die verklaard waarom kinderen epilepsie aanvallen hebben gekregen. Herpesencefalitis laat bijvoorbeeld specifieke afwijkingen zien op de MRI scan. Bij kinderen met FIRES worden geen afwijkingen gezien op de MRI scan in de eerste dagen na ontstaan van de aanvallen. Wanneer later in het ziekteproces nogmaals een MRI scan van de hersenen wordt gemaakt dan is vaak te zien dat een deel van de slaapkwab (de hippocampus) een afwijkende kleur heeft gekregen en soms ook kleiner van volume is geworden. Dit wordt ook wel mesiotemporale sclerose genoemd.

Hersenvocht

Wanneer MRI scan en bloedonderzoek geen verklaring laten zien, zal een ruggenprik verricht worden om zo vocht te krijgen wat rondom de hersenen en het ruggenmerg stroomt. Bij een virusinfectie als oorzaak van de epilepsie zullen er ontstekingscellen worden gevonden in het hersenvocht, vaak in combinatie met een verhoogd eiwit gehalte. Met behulp van PCR techniek kan vaak een virus worden aangetoond. Bij een auto-immuun encefalitis wordt vaak, maar zeker niet altijd, ook een verhoogd eiwit gevonden en bij de helft van de kinderen ook zogenaamde oligoclonale banden. Vaak kunnen specifieke antistoffen worden gevonden (zoals anti-NMDA receptor, anti-LGI1, Anti-GAD, anti-GLU3 of anti-AMPA) die wijzen op een auto-immuun encefalitis. Bij kinderen met FIRES worden geen antistoffen gevonden. Wanneer er wel antistoffen worden gevonden, dan wordt niet meer gesproken van FIRES maar van de naam van deze auto-immuun encefalitis.

Bij FIRES wordt soms een licht verhoogd cel aantal en een licht verhoogd eiwit gehalte gevonden, maar worden geen virussen of antistoffen aangetoond in het hersenvocht.

EEG

Het EEG laat bij kinderen met FIRES ernstige afwijkingen zien in de vorm van veel voorkomende epileptische activiteit op verschillende plaatsen in de hersenen. De epilepsie zit vaak aan de voorkant en aan de zijkant van de hersenen (zogenaamde frontaal kwab en temporaal kwab) Het achtergrondpatroon van de hersenen is ernstig verstoord en vertraagd.

Genetisch onderzoek

Door middel van bloedonderzoek kan gekeken worden of er sprake is van een foutje in het erfelijk materiaal die de oorzaak is van het ontstaan van deze ernstige vorm van epilepsie. Zo wijst het voorkomen van een foutje in het SCN1A-gen bijvoorbeeld op de diagnose Dravet syndroom. Zodra deze diagnose gesteld wordt, wordt er niet meer gesproken van FIRES, maar van het Dravet syndroom. De stofwisselingsziekte Alpers syndroom kan ook



opgespoord worden door middel van genetisch onderzoek, in dat geval wordt er een foutje gevonden in het zogenaamde POLG-gen.

Andere foutjes in het erfelijk materiaal die soortgelijke beelden als FIRES kunnen veroorzaken zijn foutjes in het SCN8A-gen, PCDH19-gen.

Bij FIRES worden geen afwijkingen gevonden bij genetisch onderzoek.

Stofwisselingsonderzoek

Door middel van bloed en urine onderzoek kan gekeken worden of er sprake is van een stofwisselingsziekte. Bij kinderen met FIRES worden geen bijzonderheden gevonden bij stofwisselingsonderzoek.

Hoe wordt FIRES behandeld?

Medicijnen om epilepsie aanvallen te onderdrukken

Het is belangrijk om de epilepsie aanvallen zo snel mogelijk te onderdrukken door middel van medicijnen. Vaak is dit moeilijk en blijven de epilepsie aanvallen doorgaan ondanks hoge doseringen van medicijnen. Medicijnen die gebruikt worden zijn midazolam via een infuus, fenytoïne via een infuus, fenobarbital via infuus en levetiracetam via een infuus. Wanneer hiermee de aanvallen niet binnen enkele uren/paar dagen onderdrukt kunnen worden, wordt vaak gekozen voor een zogenaamde pentobarbital coma gedurende enkele dagen. Dit is een behandeling waarbij de hersenactiviteit helemaal stil gelegd wordt gedurende enkele dagen. Deze behandeling wordt na enkele dagen weer geleidelijk aan gestaakt. Het is dan de bedoeling dat de epilepsie aanvallen niet meer terug komen. Vaak is dat bij FIRES wel het geval en dan kan er voor gekozen worden om nog een tweede keer pentobarbital coma te geven.

Methylprednisolon

Vaak wordt de behandeling met anti-epileptische medicijnen gecombineerd met een behandeling met methylprednisolon via een infuus. Dit medicijn heeft twee effecten, het onderdrukt de epileptische activiteit in de hersenen en onderdrukt ook ontsteking die in de hersenen plaats vindt als gevolg van FIRES. Na afloop van het infuus wordt vaak gedurende een aantal weken nabehandeling met prednison in tabletvorm gegeven.

Immuunglobulines

Naast methylprednisolon kunnen immuunglobulines via een infuus ook effect hebben bij een deel van de kinderen. Immuunglobulines onderdrukken net als methylprednisolon ook ontsteking in de hersenen en kunnen ook invloed hebben op het onderdrukken van epilepsie aanvallen.

Rituximab

Van auto-immuun encefalitis zoals bijvoorbeeld anti-NMDA receptor encefalitis is bekend dat het ontstekingsproces in de hersenen agressief moet worden onderdrukt. Bij deze aandoeningen wordt tegenwoordig in een vroeg stadium bij onvoldoende effect van methylprednisolon en/of immuunglobulines gebruik gemaakt van het medicijn rituximab. Omdat er gedacht wordt dat FIRES zal berusten op een auto-immuun encefalitis zou dit medicijn ook voor FIRES ingezet kunnen worden.

Ketogeen dieet

Wanneer de aanvallen blijven terug komen na staken van het pentobarbital coma, dan kan er voor gekozen worden om een ketogeen dieet via sondevoeding op te starten. Dit dieet heeft bij een deel van de kinderen het effect dat de epilepsie aanvallen onderdrukt worden.



Intensive care afdeling

Het merendeel van de kinderen met FIRES moet worden opgenomen op een intensive care afdeling. Door de vele epileptische aanvallen en/of door de bijwerkingen van de medicijnen is het lichaam niet meer in staat om belangrijke lichaamsfuncties zoals ademhaling zelfstandig en goed uit te voeren. De meeste kinderen zullen tijdelijk beademd worden via een beademingsbuisje.

Nervus vagus stimulator

Wanneer het lukt om de frequentie van de aanvallen te verminderen door bovenstaande behandelingen zodat een eventueel pentobarbitalcoma kan worden afgebouwd, maar er toch nog frequent aanvallen zijn, dan kan een nervus vagusstimulator worden ingezet om hiermee de frequentie van de aanvallen te verminderen. Het duurt enkele maanden voordat de nervus vagus stimulator zijn maximale effect krijgt.

Andere medicijnen

Ook kunnen in deze fase andere medicijnen worden gebruikt om hiermee de frequentie van de epilepsie aanvallen omlaag te brengen. Andere medicijnen die gebruikt worden zijn zonisamide, topiramaat, valproaat, lamotrigine of clobazam.

Begeleiding

Het is voor ouders en broertjes en zusjes en andere familieleden vaak een hele heftige periode om te zien dat het kind vrij plotseling zo ziek is en zo veel epileptische aanvallen heeft. Een maatschappelijk werkende of psycholoog kan ouders begeleiden hoe hier mee om te gaan.

Contact met andere ouders

Door het plaatsen van een oproepje op het forum van deze site kunt u proberen in contact te komen met andere ouders die een kind met FIRES hebben.

Wat betekent het hebben van FIRES voor de toekomst?

Aanvallen zo veel mogelijk onderdrukken

Bij een klein deel van de kinderen lukt het om de aanvallen dusdanig te onderdrukken zodat er geen nieuwe aanvallen meer komen. Meestal is dit echter niet mogelijk en is een situatie waarbij het kind elke dag een aantal aanvallen heeft en tussendoor redelijk wakker is, het meest maximaal haalbare. Het doel is dan om de medicijnen dusdanig af te bouwen dat het kind van de intensive care afdeling af kan naar een gewone afdeling. Het tweede doel is dan dat het kind met medicijnen weer naar huis toe kan, zodat poliklinisch de behandeling verder voortgezet kan worden. De meeste kinderen blijven dus last houden van epilepsie aanvallen in het dagelijks leven. Bij een deel van de kinderen neemt de frequentie van de epilepsie aanvallen wel af in de loop van de maanden na het ontstaan van FIRES.

Ontwikkeling

Kinderen die FIRES hebben doorgemaakt, zijn vaak veel vaardigheden die zij al geleerd hadden, zoals praten, eten, lopen weer verlerd. Zij hebben vaak weer het ontwikkelingsniveau van een kind van hele jonge leeftijd en moeten deze vaardigheden opnieuw weer aanleren. Vaak gaat dit opnieuw aanleren van de vaardigheden moeizaam en kost dit veel tijd, zeker wanneer er nog regelmatig nieuwe aanvallen zijn. Ook qua gedrag kunnen kinderen weer het gedrag laten zien van een kind van veel jongere leeftijd. Kinderen kunnen meestal niet terug naar de school waar ze op zaten, maar hebben



vaak speciale vormen van onderwijs nodig. Leren gaat vaak moeizaam nadat kinderen FIRES hebben doorgemaakt.

Overlijden

Helaas komt een deel van de kinderen met FIRES aan deze aandoening te overlijden. Bij hen lukt niet om de aanvallen te onderdrukken met een pentobarbital coma of komen de aanvallen weer terug na afbouwen van het pentobarbital coma en zonder dit coma niet onder controle te krijgen. De aanvallen zijn dusdanig heftig en frequent dat geen leefbaar leven voor het kind ontstaat. Een leven in een voortdurend pentobarbital coma is ook geen leefbaar leven en ook voor allerlei organen in het lichaam niet vol te houden. Kinderen waarbij de aanvallen niet onder controle te krijgen zijn zodat een leefbaar leven ontstaat, zullen komen te overlijden als gevolg van FIRES. Kinderen kunnen ook komen te overlijden aan de gevolgen van een intensive care behandeling zoals een longontsteking of orgaanfalen.

Hebben broertjes en zusjes een verhoogde kans om FIRES te krijgen?

De oorzaak van het ontstaan van FIRES is niet bekend. Ook is niet bekend of een erfelijke aanleg maakt bepaalde kinderen gevoeliger zijn voor het krijgen van FIRES. FIRES is heel zeldzaam, de kans is dus klein dat broertjes of zusjes ook FIRES gaan krijgen.

Referenties

1. Chronological Evolution of Magnetic Resonance Imaging Findings in Children With Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. Rivas-Coppola MS, Shah N, Choudhri AF, Morgan R, Wheless JW. *Pediatr Neurol.* 2016;55:22-9.
2. Evaluation and treatment of autoimmune neurologic disorders in the pediatric intensive care unit. Benson LA, Olson H, Gorman MP. *Semin Pediatr Neurol.* 2014;21:284-90.
3. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet. Singh RK, Joshi SM, Potter DM, Leber SM, Carlson MD, Shellhaas RA. *Pediatrics.* 2014;134:e1431-5
4. FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. Nabbout R. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 6:54-6.

Laatst bijgewerkt: 6 mei 2016

Auteur: JH Schieving