



Titel:	Infantile spasmer hos børn
Forfattergruppe:	Christina Høi-Hansen (BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet) Ian Theodor Westphall (Børneafdelingen, Hvidovre Hospital) Maria Miranda (Børneafdelingen, Herlev Hospital) Jette Dettmann (Børne- og Ungeafdelingen, Nordsjællands Hospital) Lisbeth Hoffmann (Børne- og Ungdomsafdelingen, Nykøbing F. Sygehus) Lars Kjærsgård Hansen (H C Andersens Børnehospital, Odense Universitetshospital) Charlotte Olesen (Børne og Unge Afdelingen, Skejby) Allan Meldgaard Lund (BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet) Peter Uldall (BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet)
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Maria Miranda
Tovholders navn og mail:	Christina Høi-Hansen christina.hoei-hansen@regionh.dk

Infantile spasmer hos børn

Indholdsfortegnelse

Introduktion	Fejl! Der er ikke defineret et bogmærke.
Baggrund	2
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	4
Behandling	5
Prognose	7
Diagnosekoder	8
Referencer	8

Introduktion

Klinisk definition af IS (infantile spasmer)

Observation af IS. Video (også med mobiltelefon) af anfaldene er afgørende for hurtig diagnose - kan stort set altid lade sig gøre, da anfaldene kommer i serier.

Den enkelte epileptiske spasme involverer hals, krop, arme og ben og er oftest symmetrisk. Kan være ledsaget af øjendrejning. Spasmen varer fra ½-2 sekunder og fremtræder som enten fleksor, ekstensor eller blandede spasmer i serier på 10-40 stk. (af hyppigst minutters varighed). Helt klassisk er kort ekstensor ryk i skuldrene efterfulgt af fleksion i truncus, skuldre, arme og hofter. Nogle børn begynder at græde midt i eller efter serien.

Semiologi (symptombilledet) kan variere, og mistolkes ofte som kolik-mavesmerter. Kaldes også Salaam-kramper, da de kan minde om den orientalske hilsen. Som udgangspunkt er alle anfald, som kommer i serier hos børn under 12 måneder, suspekteret for IS, også hvis de er fokale eller ensidige.

Definition ved EEG

Interiktalt EEG viser hypsarytmi hos op mod 70 % og består af et kaotisk, svært paroxystisk EEG mønster, hvor man ikke kan identificere baggrundsaktivitet. Der kan også ses et svært abnormt paroxystisk EEG (evt. "modifieret hypsarytmi").

En undergruppe af IS er West Syndrom triaden (som ses hos ca. 2/3):

- Infantile spasmer.
- Stagnation af psykomotorisk udvikling.
- Hypsarytmi på EEG.

Incidens af IS i Danmark er ca. 0,2-0,4/1.000 levendefødte, svarende til ca. 20 nye tilfælde per år.

Debut sker hyppigst ved 3-7 måneder. 94 % ses inden 1-års alderen, og det er sjældent efter 18 måneder.

Tidlig debut af IS ses ved: Svær udviklingsanomali og ved occipitale læsioner.

Sen debut af IS ses ved: Frontale læsioner og ved peri/postnatale læsioner

Baggrund

Infantile spasmer (IS) er en epileptisk encefalopati, der først blev beskrevet i 1841 af Dr. West. Hurtig diagnose er vigtig. Anfaldene ved IS er korte spasmer i serier hos børn, der oftest er under et år. Som udgangspunkt er alle anfald, som kommer i serier hos børn under 12 måneder suspekteret for IS, også hvis de er fokale eller ensidige.

På EEG, som skal bestilles akut, ses ofte det karakteristiske billede hypsarytmi. Der kan være mange årsager og en udredningsplan foreslås her.

Behandling med vigabatrin (VGB) (Sabril[®]) startes hurtigst muligt efter EEG verificering af diagnosen. Hvis der ikke er mulighed for EEG inden for et døgn, kan behandling påbegyndes på klinikken. Prognosen afhænger af årsagen til IS, men vil for mange være associeret med forsinket psykomotorisk udvikling.

Behandling varierer fra land til land, idet der ved hormonal behandling i USA ofte anvendes ACTH (førstevalg i forhold til VGB), i UK tetracosid og i Frankrig peroral prednisolon.

Ætiologi

1) Symptomatisk (ca. 60 %):

Postnatal/perinatal asfyksi, hypoglykæmi, encephalit, meningit, infarkt.

Cerebral anomali (fokal cortical dysplasi, schizencephali, lissencephali/Miller-Dieker) og Aicardis syndrom.

Tuberøs sklerose og andre neurocutane sygdomme.

Kongenit infektion.

Metabolisk/kromosomal (Menkes sygdom, Leigh syndrom, pyridoxinmangel, Down).

Andre genetiske årsager (f.eks. *TSC1*, *TSC2*, *ARX*, *CDKL5*, *STXBP1*, *m.flere*).

2) Ukendt årsag (kryptogen; op mod 40 %):

Normal udvikling før IS, normal neurologisk undersøgelse, normal MR, ikke andre anfald, ikke fokale ictale eller interictale EEG forandringer (udover hypsarytmi).

Differentialdiagnoser

Afgrænsning til andre epileptiske syndromer er oftest ikke vanskelig. Det er dog vigtigt at kende 2 typer af epileptisk encefalopati med debut tidligere end infantile spasmer:

Ohtahara syndrom

Ses blandt spædbørn med svær strukturel hjerneskade. De har karakteristisk toniske anfald (kan være i form af toniske spasmer), der ligner IS, men har en længere tonisk fase (over 2 sekunder definatorisk), EEG med kontinuerlig suppression-burst-mønster både i vågen tilstand og under søvn. Efter måneder ændres epilepsien typisk til IS.

Early myoclonic encephalopathy med partielle anfald og myoklonier

Ses typisk ved metabolisk sygdom. EEG viser samme suppression-burst-mønster som ved Ohtaharas syndrom, men kun under søvn. Her udvikles epilepsien ikke til IS, men fortsætter eller ændres til fokal epilepsi med multifokalt præg.

UndersøgelserSom udredning af ætiologi foreslås 1. runde af tiltag:

1. Akut EEG. Hvis IS bekræftes og behandling iværksættes skal EEG kontrolleres efter 5 dage og derefter hver 2. uge de første 6 uger, gerne søvn-EEG. Hvis EEG er normalt, skal det gentages efter nogle dage. Hvis det fortsat er normalt drejer det sig med overvejende sandsynlighed om benign infantil myokloni, som stopper uden medicinsk behandling.
2. Grundig anamnese og undersøgelse, inkl. dysmorfe træk og neurocutane elementer (husk Woods lampe).
3. Blodprøver: Hb, leukocytter, differentialtælling, trombocytter, syre/base status, elektrolytter, laktat, ALAT, ASAT, LDH, faktor 2-7-10.
4. MR-scanning af cerebrum bestilles (resultat ingen umiddelbar konsekvens for akut behandling, men for prognose og senere behandling).
5. Metaboliske analyser 1) urin-metabolisk screening og 2) plasma-aminosyrer.
6. Parallelt med ovenstående metaboliske analyser gøres DNA undersøgelse af et panel af gener svarende til epileptisk encefalopati og metabolske sygdomme svt. ”akut sygt barn-panel” (Molekylær-Genetisk Laboratorium, Rigshospitalet. Der skal fremsendes DNA på barnet og begge forældre). Hvis dette er negativt da array CGH undersøgelse (Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet).

Ved manglende ætiologisk forklaring kan 2. runde udredning inkludere:

7. Yderligere metabolisk udredning (efter konference med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme og med inddragelse af resultat af ovenstående molekylær-genetiske analyser): Bestemmelse af puriner og pyrimidiner samt pipekolsyre. Undersøgelse for pterin-defekter i CSF og urin (obs. atypisk fenylketonuri afdækkes ikke altid i neonatalscreeningen); undersøgelse af glukose og aminosyrer i CSF og plasma taget samtidigt og efter 4 timers faste (for at udelukke glukose transporter defekt (GLUT1) og

- non-ketotisk hyperglycinæmi, NKH); U-AASA. Pyridoxal-5-fosfat afhængige kramper afklares bedst molekylær-genetisk, men kan sandsynliggøres af et respons på pyridoxal-5-fosfat og visse ikke-konstante / ikke-specifikke forhøjelser af CSF aminosyrer (bl.a. threonin) samt evt. forhøjet udskillelse vanillin-mælkesyre i urin. Pipekolsyre er IKKE biomarkør for pyridoxal-5-fosfatafhængige kramper. Bestemmelse af lysosomale enzymer og U-oligosaccharider bør overvejes ved tegn på regression/progression.
8. CT-scanning kan overvejes ved uafklaret ætiologi for at sandsynliggøre tuberøs sklerose, intrauterine infektioner (forkalkninger).
 9. Spinalvæskeundersøgelse inkl. laktat, særligt ved manglende anfaldsfrihed trods steroidbehandling. Overvej GLUT1 defekt og behov for undersøgelse af neurotransmittere.
 10. Øjenlægeundersøgelse med henblik på øjenbaggrunds forandringer: Cherry red spots, dysmorfe forhold, infektionsfund (bl.a. toxoplasmose), lacuner (Aicardi), m.m.
 11. Dermatologisk vurdering er indiceret ved uafklarede hudforandringer (tuberøs sklerose, Menkes kinky hair disease, pigmentary mosaicism, m.m.
 12. Fysioterapeut vurdering.

Behandling

Ved IS er det vist, at tidlig diagnose og behandling med hurtig anfaldsfrihed forbedrer prognosen.

Behandlingen startes hurtigst muligt efter EEG verificering af diagnosen. Hvis der ikke er mulighed for EEG inden for et døgn, kan behandling påbegyndes på klinik (klassiske infantile spasmer dokumenteret på video). Opstart af behandling forhindrer ikke, at diagnosen kan stilles, idet vigabatrin (Sabrilex) ikke normaliserer EEG på få dage.

Dag 1:

VGB (vigabatrin, Sabrilex®) 100 mg/kg/dag fordelt på to doser (ved sandsynlig tuberøs sclerose evt. starte med 50-75 mg/kg/dag).

Husk at orientere forældrene om bivirkninger inkl. sløvhed, obstipation og en minimal risiko for synsfeltdefekt. Der anbefales øjenlægekontrol under vigabatrin behandling. Klinisk betydende synsfeltdefekt er meget lav ved behandlingsvarighed ≤ 1 år.

Dag 3:

Ved fortsatte spasmer øges til VGB 150 mg/kg/dag.

Dag 5:

Ved fortsatte spasmer og/eller EEG med hysarytmi og ingen effekt af VGB påbegyndes steroid behandling: prednisolon 4 mg/kg/dag, max 40 mg/dagligt, fordelt på to doser.

Der kan enten anvendes opslemmede tabletter eller mikstur. Før opstart af prednisolon kontrol af elektrolytter, BT og urinstix for sukker. BT og urinstix gentages 2 gange ugentligt de første 3 uger, derefter 1 gang ugentligt.

Husk at orientere forældrene om bivirkninger inkl. at barnet bliver betydeligt irriteret og utidigt. Barnet behøver ikke være indlagt under opstart af VGB og prednisolon, men komme til regelmæssige kontroller ambulante.

Samtidig med opstart af prednisolon reduceres VGB til 75-100 mg/kg/døgn.

Dag 12:

Ved fortsatte spasmer øges prednisolon til 6 mg/kg/dag, max 60 mg/dagligt, fordelt på to doser.

Dag 19: (efter 14 dages steroid behandling)

Hvis spasmefri og EEG uden hysarytmi aftrappes steroid over 3-4 uger. Der gøres synachten test en uge efter udtrapning.

Fortsæt VGB i 6-12 mdr. Ved MR-læsion fortsættes antiepileptika i 4-9 år (gerne anden anti-epileptika end VGB, men ved manglende effekt af andre antiepileptika da kan man evt. fortsætte VGB). Der kan evt. skiftes til Valproat.

Hvis fortsatte spasmer er der flere muligheder:

- 1) Opstarte ketogen diæt.
- 2) Opstarte topiramate eller valproat. Ved Angelman eller Down + IS kan behandles med clobazam (Frisium®). Ved behandlingsresistens skal også gøres behandlingsforsøg med pyridoxin/pyridoxalphosphat.
- 3) Ved fokal patologi skal epilepsikirurgi overvejes tidligt (ved manglende anfaldsfrihed på medicinsk behandling med VGB og steroid).

Særlige forhold vedr. behandling af tuberøs sklerose

Hvis et spædbarn har fået diagnosen tuberøs sklerose forud for debut af epilepsi anfald, f.eks. fund af kutane elementer, kardielle rhabdomyomer eller andet, anbefales EEG monitorering fra 2 mdrs alder (f.eks. hver 4. uge) forud for mistanke om anfald. Ved paroxystisk EEG anbefaler nogle centre profylaktisk VGB.

Desuden er der ved manglende effekt af antiepileptika ved tuberøs sclerose mulighed for targeteret epilepsibehandling med mTOR inhibitoren everolimus, som kan opstartes protokolleret på af Medicinrådet godkendte, højt specialiserede afdelinger.

Prognose

Afhænger af:

- Ætiologi:

Ved kryptogen IS: God prognose

Ved symptomatisk IS: Dårlig prognose

Ved tuberøs sclerose og fokal dysplasi: Rimelig prognose

- Forsinket udvikling før IS

- *Treatment delay* (mere end 1-2 måneder ubehandlet fra første spasme medfører dårlig kognitiv udvikling).

Prognosen er bedst ved:

- Debut mellem 4-9 mdr.

- Normal udvikling før IS

- Typisk hypsarytmi

- Symmetrisk IS

- Hurtig respons på behandlingen

Andel, der får fortsatte anfald med anden epilepsi form: 51-94 %.

Andel med persisterende neurologiske deficit: 61 %.

Mortalitet i ældre opgørelser ca. 12 % (skyldtes helt overvejende brug af ACTH).

Andel, der får normal psykomotorisk udvikling: 16 %, 51 % blandt de kryptogene.

Diagnosekoder

DG404C - Infantile spasmer (West syndrom).

Referencer

Carmant L. Vigabatrin therapy for infantile spasms. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2011;192:36-47.

Chipaux M, Dorfmüller G, Fohlen M et al. Refractory spasms of focal onset. A potentially curable disease that should lead to rapid surgical evaluation. *Seizure* 2017;51:163-70.

Chung CWT, Lawson JA, Sarkozy V et al. Early detection of tuberous sclerosis complex: An opportunity for improved neurodevelopmental outcome. *Pediatr Neurol* 2017;76:20-6.

Curatolo P, Nabbout R, Lagae K et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22:738-48.

Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001770.

Hansen LK & Rasmussen NH. Behandling af infantile spasmer. *Ugeskr Læger* 2006;168:14462.

Hansen LK, Ousager LB, Møller RS, Uldall PV, Hjalgrim H. Genetisk udredning ved infantile spasmer. *Ugeskr Læger* 2012;174:1152-5.

Hussain SA. Treatment of infantile spasms. *Epilepsia Open* 2018;3:143-54.

McTague A, Cross JH. Treatment of epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2013;27:175-184.

O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol* 2017;16:33-42.

O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD et al. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:715-25.

Pellock JM et al. Infantile spasms: A US consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175-89.

Poulat Alm Lesca G, Sanlaville D et al. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:176-82.

Prezioso G, Carlone G, Zaccara G et al. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. Acta Neurol Scand 2018;137:4-11.

UpToDate - Beskrivelse for lægfolk, Socialstyrelsen