



<b>Titel:</b>	<b>Infantile spasmer hos børn</b>
<b>Forfattergruppe:</b>	Christina Høi-Hansen (Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet) Ian Theodor Westphall (Børneafdelingen, Hvidovre Hospital) Maria Miranda (Børneafdelingen, Herlev Hospital) Jette Dettmann (Børne- og Ungeafdelingen, Hillerød Hospital) Lisbeth Hoffmann (Børne- og Ungdomsafdelingen, Nykøbing F. Sygehus) Lars Kjærsgård Hansen (H C Andersens Børnehospital, Odense Universitetshospital) Line Carøe Sørensen, Børne- og Ungeafdelingen, Kolding Sygehus) Karen Linnét (Børne og Unge Afdelingen, Skejby) Allan Meldgaard Lund (BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet) Peter Born (Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet)
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Neurologi udvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Christina Høi-Hansen christina.hoei-hansen@regionh.dk

## Infantile spasmer hos børn

### Indholdsfortegnelse

Introduktion	1
Baggrund	2
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	4
Behandling	5
Prognose	7
Diagnosekoder	8
Referencer	8

### Introduktion

Klinisk definition af infantile spasmer (Infantile Epileptic Spasms Syndrome; IESS)

Observation af IESS. 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. En spasme er en tonisk kontraktion der varer max 2 (-3) sekunder. Kan være ledsaget af øjendrejning. Spasmen 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. Kan være unilaterale. Nogle børn begynder at græde efter serien, men det behøver ikke være til stede.

IESS tilhører gruppen af "Developmental and epileptic encephalopathies", hvor udviklingshæmningen er relateret til både den underliggende ætiologi og den epileptiske encefalopati. (ILAE, Zuberi et al 2022).

Semiologi (symptombilledet) kan variere, og mistolkes ofte som kolik-mavesmerter eller reflux. Som udgangspunkt er alle anfald, som kommer i serier hos børn under 12 måneder, suspekter for IESS, også hvis de er fokale eller ensidige.

### Definition ved EEG

Interiktalt EEG viser hypsarytmi hos op mod 70 % og består af et kaotisk, multifokalt, svært paroxystisk EEG mønster, hvor man ikke kan identificere baggrundsaktivitet. Der kan også ses et svært abnormt paroxystisk, multifokalt EEG uden hypsarytmi ("modificeret hypsarytmi"). Tilstedeværelse af spasmer og abnormt EEG eller modificeret hypsarytmi skal behandles ligesom hvis der er hypsarytmi. Meget tidligt i forløbet kan EEG være normalt.

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

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

Debut sker hyppigst ved 3-7 måneder. 94 % ses inden 1-års alderen, og IESS er sjældent efter 18 måneder. Nogle børn har andre epileptiske anfaldstyper før de får IESS.

Incidens af IESS i Danmark er ca. 0,22/1.000 levendefødte, svarende til ca. 15 nye tilfælde per år (Preel et al 2020, Winther et al 2024).

## **Baggrund**

### TIDSFAKTOREN ER VIGTIG HVIS IESS MISTÆNKES

Ved henvendelser eller henvisning obs IESS anbefales det at se barnet samme dag eller dagen efter.

EEG skal bestilles akut.

Behandling med vigabatrin (VGB, Sabrilix®) startes hurtigst muligt efter EEG verificering af diagnosen. Hvis der ikke er mulighed for EEG inden for et døgn, kan behandling påbegyndes på klinikken. Mange børn skal både behandles med vigabatrin og steroid indenfor den første uge af behandlingen, hvorfor indlæggelse ofte er nødvendigt.

Prognosen afhænger i høj grad af årsagen til IESS, og vil for de fleste være associeret med forsinket psykomotorisk udvikling og efterfølgende fortsat epilepsi.

Der er ikke international konsensus om behandlingsvalg, idet der kan startes med enten vigabatrin eller steroid. Steroidbehandling kan være i form af prednisolon, ACTH eller tetrakosid (Xu et al 2023).

### Ætiologi

#### 2) 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 årsag (Menkes sygdom, Leigh syndrom, pyridoxinmangel, Down).

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

#### 2) Ukendt årsag (kryptogen; ca. 40 %):

## 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 IESS:

### Ohtahara syndrom (EIDEE)

Ses blandt spædbørn med svær strukturel hjerneskade. De har karakteristisk toniske anfald (kan være i form af toniske spasmer), der ligner IESS, men har en længere tonisk fase (over 2 sekunder

definitivt), EEG med kontinuerlig suppression-burst-mønster både i vågen tilstand og under søvn. Efter måneder ændres epilepsien typisk til IESS.

### 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 IESS, men fortsætter eller ændres til fokal epilepsi med multifokalt præg.

## Undersøgelser

### Som udredning af ætiologi foreslås 1. runde af tiltag:

1. Akut EEG. Hvis IESS bekræftes og behandling iværksættes skal EEG (gerne med søvn) kontrolleres efter 5 dage og derefter hver 2. uge indtil anfaldskontrol og/eller til hysarytmi forsvinder.  
  
Hvis første 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. dysmorphe træk og neurocutane elementer (husk Woods lampe. Tuberos sclerose er en hyppig årsag og her ses mange små depigmenterede makulae.
3. Blodprøver: Hb, leukocytter, differentialtælling, trombocytter, syre/base status, elektrolytter, laktat, ALAT, ASAT, LDH, faktor 2-7-10.
4. MR-scanning af cerebrum bestilles i rolig fase (resultat ingen umiddelbar konsekvens for akut behandling, men for prognose og senere behandling).
5. DNA til helgenomsekventering, gerne svt. ”akut sygt barn-WGS”. Der skal tages blodprøve på barnet og begge forældre mhp. at køre analysen som trio.
6. Parallelt med ovenstående tages metaboliske analyser 1) urin-metabolisk screening og 2) plasma-aminosyrer.

### Ved manglende ætiologisk forklaring kan 2. runde udredning kan inkludere:

1. Ved specifik mistanke om metabolisk sygdom konfereres med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet; ved manglende respons på behandling kan overvejes undersøgelse af glukose og aminosyrer i CSF og plasma taget samtidigt og efter 4 timers faste (for at udelukke glukose transporters defekt (GLUT1) og non-ketotisk hyperglycinæmi, NKH); Pyridoxin- eller Pyridoxal-5-fosfat afhængige kramper afklares bedst molekylær-genetisk, men ved manglende respons på behandling bør pyridoxin/ pyridoxal-5-fosfat afprøves.
2. CT-scanning kan overvejes ved uafklaret ætiologi for at sandsynliggøre tuberøs sklerose, intrauterine infektioner (forkalkninger).
3. Øjenlægeundersøgelse med henblik på øjenbaggrunds forandringer: Cherry red spots, dysmorfe forhold, infektionsfund (bl.a. toxoplasmose), lacuner (Aicardi), m.m.
4. Dermatologisk vurdering er indiceret ved uafklarede hudforandringer (tuberøs sklerose, Menkes kinky hair disease, pigmentary mosaicism, mm.).

## Behandling

Ved IESS 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 1-2 døgn, kan behandling påbegyndes på klinik (klassiske infantile spasmer dokumenteret på video). Opstart af behandling forhindrer ikke, at diagnosen kan stilles, idet vigabatrin ikke normaliserer EEG på få dage.

Der er stort set altid behov for indlæggelse på børneafdeling til opstart af behandlingen.

### Dag 1:

Vigabatrin (Sabrilex®) 100 mg/kg/dag fordelt på to doser.

Ved sandsynlig tuberøs sclerose evt. starte med 50-75 mg/kg/dag. Der kan konfereres med Center for Sjældne Sygdomme, idet der ved tuberøs sclerose også kan startes vigabatrin ved abnormt EEG uden kliniske anfald.

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

**Dag 3:**

Ved fortsatte spasmer og/eller EEG med hypsarytmi øges til vigabatrin 150 mg/kg/dag.

**Dag 5:**

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

DET ER VIGTIGT AT STEROID STARTES DAG 5 HVIS DER IKKE ER HEL SPASMEFRIHED ELLER HVIS EEG VISER HYPsARYTMI ELLER MODIFICERET HYPsARYTMI.

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

Der kan enten anvendes opslemmede tabletter eller mikstur. Før opstart af prednisolon kontrol af elektrolytter, BT og urinstix for sukker. Klinisk kontrol inkl. BT og urinstix gentages 1 gange ugentligt de første 4 uger.

Husk at orientere forældrene om bivirkninger til prednisolon: barnet bliver ofte betydeligt irritabelt og utidigt, der kan komme hypertension, vægtøgning og søvnbesvær.

**Dag 12:**

Ved fortsatte spasmer og/eller EEG med hypsarytmi 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 hypsarytmi aftrappes steroid efter 14 dages steroidbehandling over 3-4 uger. Der gøres synachten test ca. en uge efter udtræning.

Ved spasmefrihed:

Fortsæt VGB i 6 mdr. Efter 6 mdr skal som oftest skiftes til andet antiepilepticum, f.eks. valproat (hvis ikke kontraindiceret) eller carbamazepin. Samlet behandlingsvarighed afhænger af ætologi. Det er ikke altid at EEG normaliseres helt, men som anført bør behandling stiles efter at anfald ophører og at hypsarytmi forsvinder.

Hvis fortsatte spasmer er der flere muligheder:

1) Opstarte ketogen diæt (ikke behov for acylkarnitin-analyse ved gennemført helgenomsekventering uden fund i betaoxidation).

2) Opstarte topiramamat eller valproat (hvis ikke kontraindiceret). Ved Angelman eller Downs syndrom + IESS kan behandles med clobazam (Frisium®). Ved behandlingsresistens kan også gøres behandlingsforsøg med pyridoxin/pyridoxalphosphat.

3) Ved fokal patologi skal epilepsikirurgi overvejes tidligt (ved manglende anfaldsfrihed på medicinsk behandling med vigabatrin 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 vigabatrin.

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**

Bedst prognose ses i gruppen uden kendt årsag og ved normal udvikling før IESS, normal neurologisk undersøgelse, normal MR, ikke andre anfald, ikke fokale iktale eller interiktale EEG forandringer (udover hypsarytmi) samt hurtigt opstartet behandling og hurtigt respons på behandlingen (Osborne et al 2019).

Andel med fortsat epilepsi, andre anfaldstyper: 51-94 %.

Andel med persisterende påvirket neurologisk udvikling: 80% ved kendt årsag, 50% ved ukendt årsag.

## **Diagnosekoder**

DG404C - Infantile spasmer (West syndrom).

## **Referencer**

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

Chipaux M, Dorfmueller 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.

Osborne JP, Edwards SW, Alber FD et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS). *Epilepsia* 2019;60:1861-1869.

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.

Préel M, Møller RS, Miranda MJ, Høi-Hansen CE. Infantile spasms. *Ugeskr Læger*. 2020;182:V10190597.

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



Winther CCH, Klein-Petersen AW, Preel M, Kofoed IR, Bo Nissen I, Axelgaard S, Green J, Miranda MJ, Hoei-Hansen CE. Epidemiology and outcome of infantile spasms in Denmark in 1996-2019. *Seizure* 2024;120:173-179.

Xu Z, Gong P, Jiao X, et al. Efficacy of vigabatrin in the treatment of infantile epileptic spasms syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia Open*. 2023;8:268-277.

Zuberi SM et al. ILAE classification and definition of epileptic syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE taskforce on nosology and definitions. *Epilepsia* 63:1349-97.