

Epileptiske syndromer hos barn

Sammendrag

Bakgrunn. For å kunne tilby barn med epilepsi optimal behandling er en korrekt anfalls- og syndromklassifisering av avgjørende betydning.

Materiale og metode. På bakgrunn av en litteraturgjennomgang og egne kliniske erfaringer presenteres en kort oversikt over de viktigste epilepsisyndromene i barnealderen.

Resultater og fortolkning. Barn med epilepsi er en svært heterogen pasientgruppe. Noen epilepsisyndromer i barnealderen er så benigne at det ikke er nødvendig å gi behandling. Andre syndromer, kalt katastrofale epilepsier, er så terapieresistente at de etter hvert får en svært negativ innvirkning på barnets utvikling. Selv om mange barn med epilepsi har hatt nytte av den nye generasjonen av antiepileptika, har fortsatt ca. 25 % av pasientpopulasjonen en utilfredsstillende anfallssituasjon. Disse refraktære pasientene bør tilbys kirurgi, intermitterende vagusstimulering eller ketogen diett.

Alle barn med farmakoresistente anfall bør få en tverrfaglig multidisiplinær diagnostisk evaluering. Ca. 20 % av barn henvist til Spesialsykehuset for epilepsi for «refraktær epilepsi» viser seg å ha en ikke-epileptisk tilstand.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

> Se også side 1314

Ann-Sofie Eriksson
ann-sofie.eriksson@epilepsy.no
Karl Otto Nakken
 Spesialsykehuset for epilepsi
 1337 Sandvika

Insidensen av epilepsi er høyest i de to første leveårene og synker siden gjennom oppveksten. Den kumulative risiko for å få epilepsi som barn (0–15 år) er ca. 1 %. Prevalensen stiger med økende alder. Barneepilepsiene varierer sterkt i alvorlighetsgrad. I en epidemiologisk studie fra Sverige var 49 % anfallsfrie med eller uten antiepileptika, 31 % hadde anfall sjeldnere enn hver 2. uke og 20 % hadde hyppigere anfall (1). Insidensen av generaliserte anfall er høyere enn av partielle anfall hos barn i alderen 0–9 år. Hos barn og unge i alderen 10–19 år er forekomsten av partielle og generaliserte anfall like hyppig. Dette er i motsetning til hos voksne hvor partielle anfall dominerer. Mange epilepsier som debuterer i barneårene er godartede idet 70–80 % av barna ikke har epilepsi i voksen alder. Noen barneepilepsier er imidlertid svært alvorlige, og nesten alle de katastrofale sekundært generaliserte epilepsiene debuterer i tidlig barnealder.

Et epileptisk syndrom er en tilstand der en rekke symptomer og tegn forekommer samtidig. Det inkluderer anfallstype(r), EEG-funn, anatomisk fokuslokalisering, anfallsprovoiserende faktorer, alder ved debut, alvorlighetsgrad og kronisitet. Etiologien bak et epileptisk syndrom kan variere. Ikke alle former for epilepsi hos barn kan klassifiseres innen de epileptiske syndromer. Men når dette er mulig, kan man velge adekvate undersøkelser, korrekt behandling og forutsi prognosen. Tabell 1 viser eksempler på epileptiske syndromer hos barn i henhold til den rådende klassifisering innen International League Against Epilepsy fra 1989 (2). I denne oversikten gis en kort beskrivelse av noen av disse syndromene.

Neonatale epileptiske syndromer

Insidensen av epilepsi neonatalt er usikker ettersom visse epileptiske anfall i denne aldersgruppen er uten EEG-korrelat. Neonatale barn har mange anfallssuspekterte symptomer som klinisk kan likne epileptiske anfall. Hyppige etiologier til neonatale anfall er cerebrale misdannelser, asfyksi, blødning,

infeksjon og metabolske forstyrrelser. Det finnes også benigne epileptiske syndromer i denne aldersgruppen (3).

Benigne neonatale familiære kramper

Dette er en autosomt dominant arvelig epilepsi med ca. 85 % penetrans (4). Anfallene debuterer som oftest tredje levedøgn (2.–5. døgn) med kloniske, toniske og partielle anfall, ofte med automatismer. Barna er nevrologisk sett normale. Ca. 85–90 % har spontan remisjon uten behandling. Hos de fleste blir anfallene borte før sjettede leveuke. Genet for dette syndromet er lokalisert til to kromosomer i mange, men ikke alle affiserte familier. Det ble først funnet et locus på kromosom 20q13.3, et kaliumkanalgen (KCNQ2) og deretter et locus på kromosom 8q24 (KCNQ3). Kaliumkanalmutasjoner gir hyperekseptible nevroner gjennom en redusert kaliumavhengig repolarisering av celledmembranen. Benigne neonatale familiære kramper er ett av tre epilepsisyndromer som skyldes en enkelt genmutasjon. De andre er autosomt dominant nattlig frontallappsepilepsi og generalisert epilepsi med feberkramper pluss.

Benigne neonatale kramper

Dette er en benign form for epilepsi med uklar etiologi og uten familiær forekomst. Benigne neonatale kramper kalles også femtedagskramper da de ofte debuterer rundt femte levedøgn (3). Anfallene er kloniske, men aldri toniske. Ofte sees også partielle anfall og apneer. Status epilepticus kan forekomme. Barna har normal nevrologisk sta-

Hovedbudskap

- Barn med epilepsi er en svært uensartet pasientgruppe
- Noen epilepsisyndromer i barnealderen går i remisjon etter få år, uavhengig av behandling, mens andre har en svært alvorlig prognose og benevnes katastrofale epilepsier eller epileptiske encefalopatier
- Barn som ikke oppnår anfallskontroll med antiepileptika bør tilbys en bred, tverrfaglig diagnostisk utredning
- Er anfallene virkelig farmakoresistente, bør man vurdere kirurgi, vagusstimulering eller ketogen diett

tus. Anfallene blir som oftest borte spontant uten antiepileptisk behandling. Benigne neonatale kramper er som oftest en eksklusjonsdiagnose.

Epilepsisyndromer med debut første leveår

Wests syndrom

Wests syndrom, eller infantile spasmer, ble første gang beskrevet av dr. W.J. West i 1841, basert på egne observasjoner av sin sønn. Wests syndrom er en katastrofal form for epilepsi som debuterer i første leveår (ofte ved 4–8 måneders alder) og forekommer hyppigere hos gutter enn hos piker (5). Dette syndromet består av følgende triade: infantile spasmer, stagnasjon av psykomotorisk utvikling og hypsarytmi i EEG. Insidensen er 24–42 tilfeller per 100 000 fødsler. Anfallene karakteriseres av blikkdeviasjon, nikk av hode og en salaambevegelse av kropp og armer, såkalte BNS-kramper eller salaamanfall (barnet bøyer hodet, kropp og hofter, og strekker armene fremover). Anfallene kan komme i serier, ofte ved innsovning og under spising.

Syndromet inndeles i idiopatisk, kryptogen og symptomatisk form avhengig av årsaken. Ved tuberøs sklerose kan f.eks. infantile spasmer være debutsymptomet. Hos ca. 50% foreligger det prenatale årsaker. Foruten tuberøs sklerose kan tilstanden skyldes cytomegalovirus, toksoplasmose, rubella, anoksisk insult, Aicardis syndrom, hemimegalencefali og kortikale dysplasier. Cerebral MR er en viktig undersøkelse hos disse barna. Epilepsikirurgi kan være et nødvendig behandlingsalternativ ved denne ofte farmakoresistente epilepsiformen. Prognosen er dårlig. Bare 5–10% av barna får en normal eller nesten normal intelligens, de øvrige får en psykomotorisk retardasjon. Barna utvikler i førskolealderen ofte andre anfallstyper eller syndromer, f.eks. Lennox-Gastauts syndrom. BNS-kramper (salaamanfall) forekommer sjelden etter fem års alder.

Epileptiske syndromer i de første barneårene

Anfall i denne aldersgruppen kan være vanskelige å diagnostisere fordi anfallssemiologien ofte er diskret, spesielt ved partielle anfall. En temporallappsepilepsi kan f.eks. ytre seg ved at barnet stanser i sin motoriske aktivitet, blir blek og ev. får lett cyanose rundt munnen, og iblant sees små orale automatismer, f.eks. smatting. Når barnet blir eldre, kommer mer typiske symptomer på en fokal epilepsi, f.eks. i form av dystone kroppsstillinger og automatismer i armer og bein.

Benign myoklon epilepsi i tidlig barnealder

Denne tilstanden debuterer med myoklone anfall i første eller andre leveår hos normalt utviklede barn. Det er ofte en familiær forekomst av epilepsi. EEG viser generalisert epileptiform aktivitet i korte utbrudd under tidlig søvnfase og under anfall. Anfallene kontrol-

Tabell 1 Noen epileptiske syndromer hos barn

| |
|---|
| <i>Lokalisasjonsrelaterte syndromer, idiopatiske</i> |
| Benign barneepilepsi med sentrotemporale spikes |
| Benign fokal epilepsi med oksipitale spikes |
| Familiær temporallappsepilepsi |
| Autosomalt dominant frontallappsepilepsi |
| <i>Generaliserte syndromer, idiopatiske</i> |
| Benigne neonatale familiære kramper |
| Benigne neonatale kramper |
| Juvenil myoklon epilepsi |
| Epilepsi med typiske absenser |
| <i>Generaliserte syndromer, kryptogene eller symptomatiske</i> |
| Ohtahas syndrom |
| Wests syndrom |
| Lennox-Gastauts syndrom |
| Myoklon astatisk epilepsi |
| Epilepsi med myoklone absenser |
| <i>Epilepsisyndromer hvor det er uklart om de er fokale eller generaliserte</i> |
| Alvorlig myoklon epilepsi i tidlig barnealder |
| CSWS-syndrom (continuous spike-wave in slow sleep) |
| Landau-Kleffners syndrom |

leres som oftest med antiepileptika. Barna har ofte ingen andre anfallsformer under oppveksten, men generaliserte tonisk-kloniske anfall kan forekomme i skolealder (6).

Alvorlig myoklon epilepsi i tidlig barnealder

Dette er en sjeldent forekommende, terapiresistent epilepsiform hos barn med arvelig disposisjon for epilepsi eller feberkramper (7). Anfallene debuterer hos normale barn i første eller andre leveår med generaliserte eller unilaterale, febrile kloniske anfall. Senere kommer det myoklonier og ofte partielle anfall. Barna får en forsinket mental utvikling, ataksi og pyramidale symptomer og tegn. EEG viser generalisert epileptiform aktivitet. Hos ca. 40% sees lysømfintlighet og fokale nevrologiske utfall. Anfallshyp-pigheten synker med stigende alder (10–12 års alder). Ved genetisk kartlegging har man funnet de novo-mutasjoner i et natriumkanalen (SCN1A).

Myoklon astatisk epilepsi

Denne epilepsiformen kalles også Dooses syndrom (8). Anfallene debuterer mellom sju måneders og seks års alder. Hvis anfallene debuterer etter første leveår, er det dobbelt så mange gutter som piker som har syndromet. Det er gjerne en arvelig disposisjon for epilepsi, og det er en normal utvikling frem til anfallsdebut. Barna har ofte en blanding av absenser, myoklone, atoniske og generaliserte tonisk-kloniske anfall. Toniske anfall sees ikke. EEG viser uregelmessig og rask multifokal «spike wave»-aktivitet. Prognosen varierer fra spontan remisjon til et malignt forløp med mental retardasjon.

Epileptiske syndromer i førskole- og skolealder

Epilepsi med typiske absenser

Absensepilepsi debuterer oftest ved 6–7 års alder (3–12 år) hos normalt utviklede barn med en genetisk disposisjon for epilepsi (9). Ved typiske absenser er det trolig en autosomal arvegang, men genet er ikke funnet. Det er en overvekt av piker (60–76%). Syndromet ble tidligere kalt petit mal. Absensene kan opptre frekvent og varer oftest 5–15 sekunder. Hos 50% av barna er fjernhetsepisodene assosiert med milde kloniske komponenter som blinking eller en lett atonisk komponent med f.eks. nikk av hodet. Hos 50–80% opptrer også generaliserte tonisk-kloniske anfall ved oppvåkning.

EEG viser utbrudd med 3Hz «spike wave»-aktivitet på en ellers normal bakgrunnsaktivitet. 40% responderer ikke på det først valgte antiepileptikum. 15% går over i myoklon epilepsi i puberteten. Epilepsien kan være assosiert med kognitiv svikt og/eller lærevansker. Som oftest går epilepsien spontant i remisjon. I studier med kort oppfølging (5–8 år) er remisjonen 78%, men antallet i remisjon synker med lengden på oppfølgingen, og 25–40% får en epilepsi med generaliserte tonisk-kloniske anfall som voksne. Insidensen utgjør ca. 5% av epilepsiene hos barn. Det finnes en juvenil form for typiske absenser som debuterer rundt puberteten med en betydelig lavere anfallsfrekvens, ofte ikke daglige. Den rammer gutter og piker likt, og lar seg lett kontrollere med antiepileptika.

Lennox-Gastauts syndrom

Dette er en sjelden epilepsiform som gjerne debuterer i førskolealder (1–8 år) (10). Majoriteten av barna (> 90%) er eller blir mentalt retarderte. De har som oftest flere anfallstyper: toniske, atypiske absenser, atoniske, generaliserte tonisk-kloniske anfall, myoklonier og komplekse partielle anfall i en høy anfallsfrekvens. EEG viser en patologisk langsom bakgrunnsaktivitet og langsom generalisert epileptiform aktivitet (< 3Hz). Anfallene er terapiresistente, og de atoniske anfallene leder ofte til skader i f.eks. ansiktet. I 1990-årene kunne man i dobbeltblinde studier vise en positiv effekt av nyere antiepileptika. Andre behandlingsalternativer kan være callosotomi, vagusnervestimulering og ketogen diett. Barna får ofte ikke-konvulsiv status epilepticus, noe som kan ha en negativ effekt på barnets utvikling. Denne epilepsiformen går sjelden i remisjon. Den utgjør 3–5% av alle barneepilepsier.

Landau-Kleffners syndrom

I 1957 beskrev legene Landau & Kleffner dette syndromet første gang (11). Syndromet rammer tidligere normale barn i alderen 1–8 år. Gutter affiseres hyppigere enn piker. Etter en normal språkutvikling taper barna verbalt språk og får auditiv agnosi og at-

ferdsforstyrrelser. Barna har som oftest få eller ingen epileptiske anfall. EEG viser multifokal epileptiform aktivitet i temporalregionene uten klar sidedominans. Under dyp søvn viser EEG hyppig, iblant kontinuerlig, «spike wave»-aktivitet. Dette er en uvanlig form for katastrofale epilepsi etter som epilepsien ofte går i remisjon før 15-årsalderen, men minst 50% av barna får et livslangt språkhandikap, ofte også store atferdsproblemer. Syndromet betraktes som en aldersspesifikk forstyrt språkutvikling induert av en lokalisert, paroksysmal EEG-forstyrrelse.

Benign barneepilepsi med sentrotemporale spikes (Rolandisk epilepsi)

Denne epilepsiform utgjør den største andelen (~20%) av epilepsier hos barn (12). Anfallene debuterer som oftest i 4–10 års alder. Det er flere gutter enn piker som rammes. Anfallene kan i våken tilstand være av enkel eller kompleks partiell type med rykninger i ansikt og munn. Ca. 75% av anfallene opptrer under søvn og går da ofte over i sekundært generaliserte tonisk-kloniske anfall. Barna viser en normal utvikling. EEG viser karakteristiske forandringer med brede, sentrotemporale spikes (Rolandiske spikes). Denne epilepsiformen er arvelig, men genet er ikke funnet. Epilepsien har helt gått i remisjon innen 16 års alder. Anfallsfrekvensen er oftest lav, og antiepileptisk behandling brukes bare i sjeldne tilfeller. Prognosen er like god med eller uten behandling.

Benign fokal epilepsi med oksipitale spikes

Denne epilepsiformen finnes i en tidlig og en sent debuterende form hos normalt utviklede barn. Bare 10% er mentalt retarderte. Den sent debuterende formen har ingen typiske anfall og ingen klart definert utvikling av epilepsien. Anfallene kan være av ulike typer. Den tidlig debuterende epilepsiformen (13) eller Panayiotopoulos' syndrom har typiske anfall med øyedevisjon og oppkast, iblant etterfulgt av sekundært generaliserte tonisk-kloniske anfall under søvn. Anfallene debuterer i 4–8 års alder, og det er flere gutter enn piker. Enkle partielle anfall med synshallusinasjoner eller andre visuelle symptomer forekommer hos en del barn. EEG viser repetitiv oksipital paroksysmal aktivitet, men bare når barna har lukkede øyne. Hos de fleste avbrytes den epileptiforme aktiviteten ved at barna fikserer blikket. 50% har bare epileptiform aktivitet under søvn. Prognosen er god.

CSWS-syndrom (continuous spike-wave in slow sleep)

Det mangler gode studier av dette epileptiske syndromet, hvor det kliniske bildet er uklart. Den mest klassiske sykehistorien er et barn med fokal epilepsi som gradvis fungerer dårligere kognitivt (14). EEG gjennom

natten viser generalisert «spike wave»-aktivitet i > 85% av dyp søvn. EEG i våken tilstand kan vise fokal epileptiform aktivitet eller uregelmessig generalisert «spike wave»-aktivitet. Den kognitive dysfunksjonen varierer fra barn til barn, og bare de færreste har kliniske anfall. Årsaken er ukjent. Syndromet er ofte terapieresistent. EEG-abnormitetene kan bestå i mange år for så plutselig å forsvinne. De kognitive problemene kan opphøre eller bestå.

Juvenil myoklon epilepsi

Juvenil myoklon epilepsi er en relativt hyppig forekommende generalisert idiopatisk epilepsiform og utgjør 5–15% av alle epilepsiene. Den debuterer i alderen 8–26 år (15). De fleste (> 75%) har de første symptomene 12–18 år gamle. Under puberteten dukker det opp symmetriske myoklonier i kropp og armer, hyppigst om morgenen. Myokloniene oppfattes sjelden av pasientene som epileptiske og rapporteres derfor ikke spontant. Etter puberteten kommer generaliserte tonisk-kloniske anfall hos > 90%. Anfallene provoseres av søvnmangel, alkohol, menstruasjon og stress. Studier fra uavhengige grupper har vist et locus for juvenil myoklon epilepsi på kromosom 6p. Et annet locus er funnet på kromosom 15q14. Ved epilepsi med typiske absenser som går over i juvenil myoklon epilepsi i puberteten, er det funnet et locus på kromosom 1p. EEG viser normal bakgrunnsaktivitet og utbrudd av generalisert «polyspike and slow wave»-komplekser. Iblant (38%) er «spike wave»-aktiviteten asymmetrisk og hos 10% er interiktalt EEG helt normalt. Juvenil myoklon epilepsi går sjelden i remisjon og livslang behandling er ofte nødvendig. 80% får lett anfallskontroll med antiepileptika.

Sluttkommentarer

Korrekt syndromklassifisering er viktig med hensyn til valg av behandlingsstrategi. Ellers følger behandling av barn med epilepsi de samme prinsipper som for behandling av voksne. Barn må imidlertid ha høyere doser av antiepileptika per kilo kroppsvekt enn voksne, fordi barn omsetter medikamentene raskere. Hvis det ikke oppnås anfallskontroll med medikamenter, bør man allerede etter 1–2 år vurdere operativ behandling.

Epilepsikirurgi kan omfatte lesjonsektomi, callosotomi, subpiale transeksjoner og reseksjonskirurgi, hvor kirurgen kan fjerne alt fra et lite anfallsgivende hjernområde til å gjøre en funksjonell hemisfærektomi. I de tilfeller kirurgi ikke er egnet, bør vagusstimulering eller ketogen diett overveies.

Hos barn er det viktig å huske at mange andre tilstander kan forveksles med epilepsi, f.eks. øsofageal refluks, selvstimulering, hjertearytmier og psykiske tilstander. Ved Spesialsykehuset for epilepsi har ca. 20% av de henviste barna anfall av ikke-epileptisk natur.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
- Plouin P. Benign idiopathic neonatal convulsions (familial and non-familial). I: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, red. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1992: 3–11.
- Wong M, Trevathen E. Infantile spasm. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 89–98.
- Dravet C, Bureau M, Roger J. Benign myoclonic epilepsy in infants. I: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, red. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1992: 67–74.
- Wirell E, Camfield C, Camfield P, Dooley J. Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with absence epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 760–3.
- Genton P, Dravet C. Lennox-Gastaut syndrome and other childhood epileptic encephalopathies. I: Engel J, Pedley TA, red. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2357–8.
- Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurol* 1957; 7: 523–30.
- Astradsson A, Olafsson E, Ludvigsson P, Bjorgvinsson H, Hauser WA. Rolandic epilepsy: an incidence study in Iceland. *Epilepsia* 1998; 39: 884–6.
- Panyiotopoulos CP. Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome: a syndrome to recognize. *Epilepsia* 1999; 40: 621–30.
- Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, Bergamosco B, Benna P. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci* 2001; 184: 65–70.