

Infantile spasmer

Sammendrag

Bakgrunn. Infantile spasmer er en alvorlig epilepsiform typisk for spedbarnsalderen. Spasmene kan være assosiert med et vidt spekter av cerebrale anomalier og sykdomstilstander, men man finner ikke alltid bakenforliggende patologiske forhold. Prognosen er blant annet relatert til etiologi. De fleste tradisjonelle antiepileptika har liten terapeutisk effekt. ACTH/steroider, og i den senere tid vigabatrin, er hovedmedikamentene ved behandling av infantile spasmer.

Materiale og metode. Vi har gjort en litteraturstudie av behandling av infantile spasmer, basert på søk i PubMed-databasen med søkeord: infantile spasmer, behandling. Data fra litteraturen sammenliknes med norsk praksis, spesielt barnelegeforeningens terapianbefalinger.

Resultater/fortolkning. Vigabatrin er nå et anerkjent førstevalg ved infantile spasmer både i Norge og i mange andre land, selv om det fortsatt ikke er vist at dette preparatet er like effektivt som ACTH/steroider, bortsett fra når spasmene er assosiert med tuberøs sklerose. Det er vanskelig å gjennomføre gode terapistudier ved infantile spasmer. Inntil resultater av slike studier foreligger, virker det rimelig å prøve vigabatrin før hormonbehandling. Det kan også være forsvarlig å gi perorale steroider før ACTH i denne situasjonen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Magnhild Rasmussen

magnhild.rasmussen@rikshospitalet.no

Inger Sandvig

Barneklubben
Rikshospitalet
0027 Oslo

Astrid Nustad

Barnesenteret
Kvinne-barn divisjon
Ullevål universitetssykehus

Ola H. Skjeldal

Barneklubben
Rikshospitalet

Infantile spasmer er en alvorlig epilepsiform som spesielt forekommer i spedbarnsalderen. Ved et typisk anfall bøyer barnet hodet fremover, slår ut med armene og bøyer, eller sjeldnere strekker, i hofteleddene. I starten av forløpet kan et nikk med hodet være eneste anfallsmanifestasjon. En enkeltepisode er av få sekunders varighet, men gjentar seg i serier. EEG har hos de fleste et kaotisk preg med høyspenne, arytmske, langsomme bølger iblandet multifokal epileptiform aktivitet. Dette mønsteret er karakteristisk og kalles hypsarytmi. Uavhengig av epilepsiens bakgrunn ser man at barna stopper opp i sin psykomotoriske utvikling ved anfallsdebut eller like før. Begrepet Wests syndrom brukes om triaden infantile spasmer, forsinkelse/stagnasjon i psykomotorisk utvikling og hypsarytmi (1, 2).

Vi ønsker å gi en oversikt særlig over behandlingsaspektet ved infantile spasmer, basert vesentlig på litteratursøk i PubMed og sammenholdt med norsk praksis.

Forekomst, etiologi og utredning

Infantile spasmer opptrer hos ett av 2 000–3 000 spedbarn (2) og ses litt hyppigere hos gutter enn hos jenter. Anfallet debuterer oftest ved tre–sju måneders alder. Rundt 90 % av tilfellene melder seg før ett års alder.

Etiologien er svært heterogen, og særtrekene ved infantile spasmer er trolig mer betinget av en umoden hjerne enn av utløsende årsak. Det har vært vanlig med inndeling i symptomatiske, kryptogene og idiopatiske tilfeller (2). Men distinksjonen mellom disse virker uklare, og mange mener nå at man kun bør skille mellom symptomatiske og ikke-symptomatiske tilfeller (3). Assosierte tilstander ved symptomatiske infantile spasmer kan være av prenatal, perinatal eller postnatal opprinnelse, hvorav de prenatale

utgjør den største gruppen (4). Med magnetisk resonanstomografi (MR) finnes kortikale lesjoner hos mange av disse pasientene (1). Lesjonene kan skyldes tidlige utviklingsanomalier, de kan være følge av cerebrale insulter eller intrauterin infeksjon. Hos pasienter med noen typer kromosomanomalier, for eksempel Downs syndrom, er det vist økt forekomst av infantile spasmer. Tuberøs sklerose og andre nevrokutane syndromer disponerer for denne epilepsiformen, likeså mutasjon i ARX-genet (5). Infantile spasmer ses også ved en del nevrometabolske sykdommer. Av perinatale tilstander bør særlig hypoksisk-iskemisk encefalopati og hypoglykemi nevnes. Postnalt kan sekvele etter infeksjon, blødning, traume, tumor eller hypoksisk-iskemisk insult være det som utløser spasmene.

En grundig utredning er alltid indisert hos et barn som får infantile spasmer. Cerebral MR bør gjøres for å avdekke cerebrale dysplasier, malformasjoner og sekveler etter hypoksisk-iskemisk skade eller blødning. Cerebral CT kan eventuelt gi tilleggsinformasjon om forkalkninger ved blant annet tuberøs sklerose. Undersøkelse av huden i ultrafiolett lys kan også vise tegn på denne tilstanden. Det bør gjøres standardscreening i urin med tanke på nevrometabolske sykdommer. Blodprøver bør tas for kromosomanalyse og eventuelt for DNA-analyse ved mistanke om spesielle syndromer. I blod og spinalvæske bør man måle konsentrasjonen av glukose, laktat og pyruvat samt gjøre virusanalyser med tanke på encefalitt eller intrauterin infeksjon. Øyebunnsundersøkelse skal inkluderes i utredningen, da øyebunnen kan vise patologiske forhold ved en del sykdommer som rammer sentralnervesystemet, for eksempel Aicardis syndrom. Utvidede metabolske undersøkelser kan være aktuelt etter individuell vurdering, for eksempel ved mistanke om mitokondriesykdom.

Hovedbudskap

- Infantile spasmer er en alvorlig epilepsiform typisk for spedbarnsalderen
- Infantile spasmer har mange årsaker, og prognosen er relatert til etiologi
- Vigabatrin er blitt anerkjent som førstevalgsmiddel. Prednisolon foresøkes ofte før ACTH

Gjentatte EEG-registreringer er ofte nødvendig, fordi hypsarytmi ikke alltid er til stede initialt. Det kan være nødvendig å ta EEG under søvn fordi forandringene da kan komme tydeligere frem. Behandlingseffekt må også følges med gjentatte EEG-registreringer.

Behandling

Behandlingen av infantile spasmer byr på store utfordringer. Det er 40–50 år siden ACTH og steroider kom i vanlig bruk ved denne tilstanden (1, 6). Disse preparatene viste seg å være klart mer effektive enn tradisjonelle antiepileptika, og de gir en betydelig bedring eller anfallsfrihet hos 50–75 % (1, 2).

Ulempene ved disse preparatene er imidlertid betydelige. ACTH må injiseres, og barnet må være innlagt til behandlingen er kommet godt i gang. Ofte ses betydelige bivirkninger som høyt blodtrykk, elektrolyttforstyrrelser, gastrointestinale symptomer og irritabilitet. Hyperglykemi og økt mottakelighet for infeksjoner forekommer også. Tett oppfølging er påkrevd, og foreldrene har behov for mye støtte underveis. ACTH kan kupere anfallene og normalisere EEG innen et par uker. Imidlertid er det fortsatt ikke enighet om optimal dosering og behandlingsslengde. Aktuelle anbefalinger i Norge er gjengitt i ramme 1.

Først i 1990-årene kom et viktig terapeutisk fremskritt, vigabatrin. Dette preparatet gir ved enzymhemming økt GABA-konsentrasjon i hjernen og har vist seg å være effektivt, ikke minst ved infantile spasmer assosiert med tuberøs sklerose (7, 8). Vigabatrin har i noen studier vist sammenliknbar effekt med ACTH ved infantile spasmer (9, 10). Preparatet kan tas peroralt, og på kort sikt har det få og beskjedne bivirkninger. Vigabatrin har derfor flere steder inntatt plassen som førstevalgsbehandling. Etter hvert har det imidlertid vist seg at denne terapien kan ha en alvorlig og trolig irreversibel bivirkning i form av innskrenket synsfelt (11, 12). Vi har ikke kunnet finne klare retningslinjer for hvor lenge det er forsvarlig å la barna bli behandlet med vigabatrin, men mener det er rimelig å begrense behandlingen til seks måneder. Pasientene må undersøkes av øyelege ved terapistart og senere hvert halvår frem mot skolealder. Synsfeltsundersøkelser er som kjent svært vanskelige å gjennomføre hos små barn.

Valproat kan også ha god effekt ved infantile spasmer (13), men anbefales ikke som førstevalg. Det må utvises varsomhet blant annet fordi preparatet kan gi alvorlig lever-skade, og leverfunksjonen må følges nøye. Valproat bør ikke brukes hvis det er mistanke om metabolsk sykdom. Benzodiazepiner kan være nyttige, men toleranseutvikling ses ofte, og heller ikke disse preparatene anbefales som førstevalg. Noen pasienter synes å ha nytte av store doser vitamin B₆ og kalles da vitamin B₆-respondere (14). Nyere anti-

Ramme 1

Behandling ved infantile spasmer

1. *Vigabatrin*: 25 mg/kg × 2 per døgn. Hvis anfallskontroll ikke er oppnådd etter tre døgn, gis 90–100 mg/kg/døgn, og dosen kan økes ytterligere til 120–150 mg/kg/døgn. Hvis anfallene fortsetter, men er redusert med mer enn 50 %, bør behandlingen fortsette i ytterligere tre døgn. Fortsetter anfallene etter 14 dagers behandling, avsluttes behandlingen med vigabatrin. Dosen reduseres ukentlig med 50 mg/kg.

Hvis anfallene stopper, fortsettes vigabatrinbehandlingen inntil seks måneder før nedtrapping og seponering.

2. *Prednisolon*: 1,5 mg/kg × 2 per døgn i to uker, deretter langsom nedtrapping over ti uker. Eventuelt kan det alternativt gis *syntetisk ACTH* (Synacthen Depot) 0,025 mg/kg/døgn intramuskulært (maksimal dose 0,25 mg/døgn) daglig i tre dager, deretter samme dose hver 2. dag fem ganger, så gradvis reduksjon til seponering i løpet av 4–6 uker.

Under behandlingen må følgende kontrolleres: blodtrykk, elektrolytter, syre/base, blod-sukker, urinstiks, EKG.

Barn med ikke-symptomatiske infantile spasmer som oppnår anfallsfrihet og normalisert EEG med behandling under punkt 1 eller 2, gis ikke videre behandling med antiepileptika. Barn med symptomatiske infantile spasmer som responderer på vigabatrin, prednisolon eller ACTH, bør, hvis det ikke foreligger kontraindikasjoner, starte med valproat 30 mg/kg/døgn i nedtrappingsfasen.

3. *Pyridoksin* 100 mg intravenøst kan gis hvis ikke effekt av behandling under punkt 1 eller 2.

4. *Valproat*. Hvis ikke kontraindikasjoner mot preparatet, kan det gis opptil 50–100 mg/kg/døgn hvis anfallskontroll fortsatt ikke er oppnådd. Husk å kontrollere leverfunksjonsprøver.

5. Benzodiazepiner. Klonazepam og nitrazepam bør kun brukes over en kortere periode på grunn av bivirkninger som sedasjon og økt sliming. Det er dessuten fare for toleranseutvikling.

Klonazepam: Startdose: 0,003 mg/kg × 3 per døgn i 2–3 dager, deretter økning hver 3. dag med 0,02 mg/kg/døgn til vedlikeholdsdose 0,1–0,2 mg/kg/døgn.

Nitrazepam: Opptopping til vedlikeholdsdose 0,5–1,0 mg/kg/døgn.

Ved langvarige serier med infantile spasmer kan *diazepam* gis som anfallskuperende behandling, 0,5 mg/kg rektalt eller 0,3 mg/kg/intravenøst.

epileptika som zonisamid og topiramate er under utprøving ved infantile spasmer (15, 16).

Da man nå vet at mange pasienter med infantile spasmer har fokale kortikale lesjoner, er også kirurgisk behandling aktuelt i utvalgte tilfeller (1, 17). Positronemisjonstomografi kan her komme inn som et nyttig redskap i utredningen for å lokalisere lesjonene.

Prognose

Prognosen for barn som får infantile spasmer, er generelt sett alvorlig. Mange studier er gjort på dette området, men resultatene varierer mye og avhenger ikke minst av studiedesign. 24–89 % er rapportert å bli spasmefrie, mens 30–65 % vil utvikle andre typer epileptiske anfall (4). Ikke minst er risikoen stor for å utvikle Lennox-Gastauts syndrom (4), et annet alvorlig epilepsisyndrom med start i barnealderen. Noen blir likevel anfallsfrie og viser normal psykomotorisk utvikling i det videre forløpet (18). Prognostisk gunstig er forholdene: normal psykomotorisk utvikling før anfallsdebut, ingen påviselig årsak til anfallene, symmetriske spasmer, tidlig svar på behandling både klinisk og på EEG (1, 4). Prognosen synes sterkere relatert til bakenforliggende årsak enn til behandling (1).

Kommentarer til behandlingstradisjonene

Et viktig tema i litteraturen om infantile spasmer har vært å vurdere om det er forsvarlig å anbefale andre preparater enn ACTH som førstevalg. Det har vist seg vanskelig å komme til noe klart svar. En Cochran-oversikt fra 2003 (19) konkluderte med at man fortsatt har for få gode data til å kunne gi en velbegrunnet anbefaling om hvilket preparat som bør være førstevalg, bortsett fra ved infantile spasmer hos barn med tuberøs sklerose, der vigabatrin bør prøves først. De undersøkelser som er gjort, har i liten grad vært rettet inn mot utviklingen hos barna på lengre sikt. Det er forståelig at store studier på dette feltet er vanskelige å gjennomføre, da tilstanden ikke er hyppig, og pasientene kommer inn akutt for utredning og behandling. Per i dag er det mange som velger å starte med vigabatrin, slik de fleste i den senere tid har gjort i Norge, siden effekten ikke sikkert regnes å være dårligere enn ved ACTH-behandling (1, 8, 9), regimet er mye enklere, og bivirkninger på kort sikt forekommer sjeldnere. Imidlertid holder fortsatt anerkjente epileptologer, blant annet i Finland og iallfall inntil nylig i USA, fast ved det å bruke ACTH/steroider initialt (20, 21). Vigabatrin er for øvrig ikke registrert i

USA. Generelt har man regnet ACTH å være mer effektivt ved ikke-symptomatiske infantile spasmer enn når det er avdekket underliggende patologiske forhold, mens vigabatrin altså har vist seg spesielt effektivt ved infantile spasmer ved tuberøs sklerose, dessuten ved fokale kortikale dysplasier (2).

Hvis det stemmer at tidsrom fra anfallsdebut til behandlingsstart ikke er avgjørende, taler det for at man kan tillate seg å starte med vigabatrin. Betydningen av tidsaspektet er imidlertid ikke entydig avklart (21, 22). Rapporten tyder blant annet på at rask behandlingsstart kan ha betydning for kognitiv funksjon ved «kryptogene spasmer» og ved infantile spasmer hos barn med Downs syndrom (4, 23).

ACTH er ikke sikkert bedre enn hydrokortison (2, 9), men muligens mer effektivt enn de syntetiske preparatene prednison/prednisolon (2, 19). Når det gjelder valget mellom naturlig og syntetisk ACTH, har syntetisk ACTH mer bivirkninger enn det naturlige stoffet, som ikke er registrert lenger i mange land, inkludert Norge (20, 24). Naturlig ACTH er imidlertid fjernet på grunn av risiko for overføring av prionsykdommer. For både det naturlige og det syntetiske ACTH-preparatet bør man tilstrebe lavest mulig dose (20, 24).

I Norge er det fylkenes barneavdelinger som tar hånd om diagnostikk og behandling av infantile spasmer. Dette gjelder barn som trenger behandling raskt, og det er viktig at klare anbefalinger finnes. Norsk barnelegeforening har utarbeidet en teraphåndbok, der et kapittel om infantile spasmer inngår (25). Kapitlet er nylig revidert (ramme 1, revidert utgave av barnelegeforeningens terapianbefaling, drøftet i Barnenevrologisk interessegruppe mars 2003, upublisert). Her holder man fast ved at vigabatrin er førstevalg. ACTH var tidligere prioritert foran prednisolon, mens de to nå sidestilles.

I Storbritannia pågår for tiden en stor prospektiv studie av behandlingsresultater ved infantile spasmer (26). Nydiagnostiserte pasienter er randomisert til enten hormonbehandling (prednisolon eller syntetisk ACTH) eller vigabatrin. En slik studie, der 150 sentre deltar, vil gi viktig kunnskap om behandlingen av infantile spasmer. For oss i Norge er det spesielt nyttig at det behandlingsregimet som evalueres i Storbritannia, i grove trekk stemmer overens med vår reviderte behandlingsprotokoll. Når endelige resultater fra denne studien foreligger, må man ta stilling til om våre norske terapianbefalinger bør endres.

Konklusjon

Infantile spasmer er en alvorlig tilstand som oppleves dramatisk av pårørende. Det kreves rask og omfattende medisinsk innsats overfor barnet og betydelig støtte til familien (9). Fortsatt finnes det i litteraturen ikke noe endelig svar på hva som er den mest effektive behandlingen. Barnelegeforeningens te-

rapiregime, der det forutsettes at vigabatrin er et forsvarlig førstevalg og at prednisolon per os er like bra som ACTH-injeksjoner, synes blant annet å være helt i tråd med hva som nå etterprøves i en stor engelsk studie.

Oppgitte interessekonflikter: *Magnhild Rasmussen har mottatt forskningsmidler fra Foreningen for muskelsyke og fra Civitan i hhv. 2000 og 2001. De øvrige forfatterne har ikke oppgitt noen interessekonflikter.*

Litteratur

1. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 89–98.
2. Dulac O. What is West syndrome? *Brain Dev* 2001; 23: 447–52.
3. Osborne JP, Lux A. Towards an international consensus on definitions and standardised outcome measures for therapeutic trials (and epidemiological studies) in West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 677–82.
4. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev* 1998; 20: 1–8.
5. Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA et al. Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 2002; 30: 441–5.
6. Snead OC. Treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 147–50.
7. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001; 23: 649–53.
8. Mackay M, Weiss S, Snead OC 3rd. Treatment of infantile spasms; an evidence-based approach. *Int Rev Neurobiol* 2002; 49: 157–84.
9. Wallace S. Newer antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Brain Dev* 2001; 23: 277–83.
10. Cossette P, Riviello JJ, Carmant L. ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: A retrospective study. *Neurology* 1999; 52: 1691–4.
11. Iannetti P, Spalice A, Perla FM et al. Visual field constriction in children with epilepsy on vigabatrin treatment. *Pediatrics* 2000; 106: 838–42.
12. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1997; 314: 180.
13. Riikonen R. West's syndrome. I: Wallace S, red. *Epilepsy in children*. London: Chapman & Hall, 1996: 209–25.
14. Toribe Y. High-dose vitamin B₆ treatment in West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 654–7.
15. Suzuki Y. Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 658–61.
16. Mikaeloff Y, deSaint-Martin A, Mancini J et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003; 53: 225–32.
17. Asano E, Chugani DC, Juhasz C et al. Surgical treatment of West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 668–76.
18. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 683–7.
19. Hancock E, Osborne J, Milner P. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD001770.
20. Riikonen R. ACTH therapy of West syndrome: Finnish views. *Brain Dev* 2001; 23: 642–6.
21. Zupanc ML. Infantile spasms. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 2039–48.
22. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev* 2001; 23: 688–91.
23. Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G et al. Infantile spasms in Down syndrome – effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003; 55: 21–7.
24. Ito M. Extremely low-dose ACTH therapy for West syndrome in Japan. *Brain Dev* 2001; 23: 635–41.
25. Nustad A. Infantile spasmer. I: Grøgaard J, Winsnes A, Carlsen K-H et al, red. *Veileder i akutt pediatri*. Oslo: Norsk barnelegeforening, 1998: 166–7.
26. Lux A, Edwards S, Hancock E et al. The United Kingdom infantile spasm study: outcomes at day 14. Abstrakt. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7: 346.