

Infantilt epileptisk spasm syndrom (IESS) – Nationellt PM

Björn Sigurdsson, Jonathan Blomqvist, Sofia Båtelson, Malin Hedlund, Tommy Stödberg, Niklas Timby, Simon Gepertz, Erik Eklund, Kristina Forsblad, Björn Bjurulf
Svensk Neuropediatrik förenings arbetsgrupp för epilepsi

Bakgrund

Diagnoskriterier för IESS

- Epileptiska spasmer.
- Hypsarytmi eller multifokal eller fokal epileptiform aktivitet (mycket ovanligt med helt normalt EEG).
- EEG under kliniskt misstänkt/a spasm/er får inte vara normalt.
- Ålder vid insjuknande 1–24 månader (vanligtvis 3 till 7 månader).
- Påverkad utveckling, detta kan dock vara svårbedömt tidigt i förloppet.
- Hypsarytmi och stagnation i utvecklingen är inte obligata diagnoskriterier¹.

Beskrivning av klinik

Incidensen är 3–5/10 000 levande födda. IESS kan delas upp i strukturell, genetisk, metabolisk eller okänd orsak. IESS kan börja subtilt med fåtalet spasmer per dag. IESS är en utvecklingsmässig och epileptisk encefalopati, där också grundsjukdomen oberoende av epilepsin har betydelse för utveckling av kognitiva symptom. Studier visar att även när diagnosen är känd är det lätt att missa subtila spasmer². Symptombilden kan vara diskret och bestå av onormala ögonrörelser i form av ögondeviation eller andningsvariationer och EEG behöver därför kontrolleras under och efter upptrappning av medicin.

IESS genomgår 3 faser:

- 1) Milda, infrekventa isolerade spasmer. Begynnande regression.
- 2) Ökad frekvens och kluster av spasmer, framför allt under vakenhet och efter uppvaknande. Mer uttalad regression.
- 3) Minskade spasmer. Resttillstånd med regression. Ofta utveckling av andra typer av epileptiska anfall.

EEG bild vid IESS

Vid hypsarytmi, som är det klassiska EEG-fyndet vid IESS, ses en högvoltig, långsam och oorganiserad bakgrund med riklig multifokal epileptisk aktivitet, inte sällan asymmetriskt. Annan EEG patologi kan ses vid IESS. Det är ovanligt att EEG är normalt men detta kan ses initialt och hos äldre barn, framför allt i vakenhet och/eller REM-sömn^{1,3}. Vid spasmer ses högvoltiga skarpa vågor följda av suppression.

Utredning^{2,3,4,5}

EEG: görs alltid i vakenhet och sömn inklusive non-REM sömn. Görs inom 48 h från klinisk misstanke (eller närmaste vardag). Om EEG är normalt görs ett nytt EEG efter en vecka om misstanke om IESS kvarstår.

Nytt EEG (med sömnregistrering): görs dag 9 och 15 vid prednisolonbehandling och dag 8 och 14 vid vigabatrin behandling för att säkerställa att hypsarytmi brutits och att behandling

därmed inte behöver ändras. Vid kvarstående spasmer kan medicinjustering göras utan EEG-kontroll.

EEG (med sömnregistrering) **görs också** 3-4 veckor efter avslutad steroidbehandling eller 3-4 veckor efter att patienten kommit upp i full dos vigabatrin för att säkerställa att hypsarytmi inte har recidiverat, för att etablera en baseline och som del i värdering av ytterligare terapibehov. Vid kvarstående epileptisk aktivitet, men ej hypsarytmi, överväg profylaktisk behandling med epilepsimedicin, t ex valproat eller topiramat.

MRT hjärna

Skyndsamt efter symptomdebut. Frågeställning: CNS-avvikelse/epileptogen lesion. Invänta inte MR svar innan start av behandling.

Övrigt

Woods lampa, klinisk undersökning inklusive neurologiskt status och utvecklingsbedömning.

Blodprover inför behandling

Hb, leukocyter, trombocyter, CRP, ASAT, ALAT, ALP, albumin, bilirubin, TSH, T4, MMA, homocystein, natrium, kalium, calcium, fosfat, kreatinin, urea, glukos, laktat, blodgas, ammoniumjon, CDT.

Fördjupad utredning vid oklar etiologi

Infektion

TORCH. Vid misstanke om prenatal CMV-infektion kan CMV-PCR tas från PKU-prov.

Cerebrospinalvätska (CSV)

Celler, glukos (glukoskvot CSV/blod), laktat (CSV och blod), albumin, aminosyror (CSV, blod och urin med glyckinkvot CSV/blod). Extra rör till frys. Parenkymsskademärkörer och neurotransmittorer i CSV kan övervägas i samråd med barnneurolog.

Övrig neurometabol utredning

Blod: ketoner, pipekolsyra, acylkarnitiner, biotinidas, VLCFA (very long chain fatty acids).
Urin: (aminosyror), organiska syror.

Genetik

Helgenomsekvensering med inriktning mot gener relaterade till epilepsi inklusive pyridoxin- och pyridoxalfosfat-beroende epilepsi, metabola sjukdomar och i förekommande fall cerebrala missbildningar. Görs alltid vid okänd etiologi.

Neurooftalmologisk utredning

Muskel: muskelbiopsi med frågeställning mitokondriepati (ofta dock först genetik).

Behandling

1a.Första linjens behandling vid tuberös skleros complex (TSC)^{6,7}

Överväg också vid kontraindikationer mot prednisolon som hjärtsjukdom, kronisk infektion, nyligen genomförd (< 1 mån) vaccination med levande virus⁷.

Dag 1-7: Vigabatrin 50 mg/kg x2 po.

Dag 8: (om ej brutna spasmer eller kvarstående hypsarytmi): Dosöka vigabatrin till 75 mg/kg x2

Dag 14: (om fortsatt spasmer eller hypsarytmi på EEG): Komplettera med prednisolon behandling enligt punkt 1b.

Vid TSC skall Vigabatrin-behandling fortgå i minst ett år och dosen bör reduceras till 50-100 mg/kg/d efter 3 månader. ERG övervägs vid långtidsbehandling > 6 månader i samråd med ögonläkare.

1b Första linjens behandling vid annan eller okänd etiologi^{3,7,10,11,12}

Dag 1 – 4: Prednisolon 15+10+15 mg.

Dag 5 – 14 om fortsatta spasmer: Dosöka prednisolon till 20 mgx3.

Dag 9: påbörja vigabatrin om fortsatta spasmer eller hypsarytmi på EEG. Mer information om vigabatrin under punkt 2.

Dag 15: vid fortsatta spasmer eller hypsarytmi på EEG dosöka vigabatrin till 75 mg/kg x2. Börja trappa ut prednisolon efter 14 dagars behandling med 10 mg var femte dag, 20 mg initialt om högdos: (40) 30, 20, 10 mg, avsluta.

PPI-skydd: Nexium 0,5 mg/kg/d (max 10 mg) startas dag 1 och pågår så länge hormonell behandling fortgår.

Upprepa prednisolon behandling vid anfallsrecidiv.

Om **levande vaccin** (BCG, rotavirus, tidigarelagd MPR) givits inom 4 veckor innan start av IEES behandling ska prednisolonbehandling ej ges². I stället rekommenderas vigabatrin som första linjens behandling enligt alternativ 1a. **Undvik också levande vacciner** till 8 veckor efter prednisolonbehandling³. Avdödade vaccin har dålig effekt från 1 vecka före till 1 vecka efter steroidbehandling³.

Föräldrar bör informeras om att barnet ska **undvika exponering för varicella och mässling**. Vid exponering för mässling hos ovaccinerad, kontakta infektionsläkare. Vid exponering för varicella ta blodprov för varicella IgG-titer med akutsvar. Vid seronegativitet för varicella överväg acyclovirprofylax i samråd med infektionsläkare. Acyclovir bör startas inom 72 timmar efter exponering.

Hypertoni: Vid ihållande blodtryck >95:e percentilen (ca 110/70), starta behandling (förslagsvis propranolol eller nifedipin) och överväg differentialdiagnoser till hypertoni (se vårdprogram från Svensk barnnefrologisk förening om hypertoni Hypertoni hos barn – utredning och behandling).

Kontroller vid prednisolon behandling

- 2-3 gånger per vecka: Vikt, temperatur, blodtryck. Klinisk bedömning av läkare/sjuksköterska. Natrium, kalium, kreatinin, blodgas, CRP, leukocyter, urinsticka.
- Kardiologbedömning med UKG vid hypertoni eller andra tecken på hjärtsjukdom

- Risk för iatrogen binjurebarksinsufficiens föreligger efter avslutad prednisolonkur. Risken är låg vid behandlingstid <3-4 veckor men den interindividuella variationen är stor och data för späda och små barn är osäkra. Risken ökar med behandlingstid och dos och kan kvarstå under upp till ett år efter avslutad behandling. För små barn kan ett s-kortisol på morgonen i ostressat läge inte utesluta risk för kortisolsvikt. Efter avslutad prednisolonbehandling bör därför vårdnadshavare informeras muntligt och skriftligt (se **appendix 1**) om risk för kortisolsvikt vid fysiologisk stress. Beredskap för att ge ordinerade stressdoser hydrokortison skall finnas under upp till ett år. Läkarundersökning och provtagning s-kortisol rekommenderas vid infektion med feber och allmänpåverkan, gastroenterit eller operation. Stressdoser kan ges utan att invänta provsvar, under 2-5 dygn eller tills den fysiologiska stressen avtagit. Om s-kortisol då är >600 umol/L är risken för kortisolsvikt mycket låg och stressdosberedskapen kan avslutas förutom vid svår sjukdom.

Rekommenderade stressdoser efter avslutad prednisolonbehandling:

	Hydrokortison	Prednisolon
Mild-måttlig stress	20-30mg/kvm/dygn i 2-dos, morgon och eftermiddag, per os	5-7,5mg/kvm/dygn på morgon, per os
För 6 månader gammalt spädbarn med längd 68 cm, vikt 8 kg och kroppsytta 0,37 kvm innebär detta ungefär dygnsdos 10mg hydrokortison och 2,5mg prednisolon.		
Svår stress	Solu-Cortef 50-70mg/kvm bolus iv följt av 50-70mg/kvm/dygn iv som infusion eller uppdelat på 4-dos	
För barn 0-1 år kan detta förenklat innebära 25mg iv följt av 5-10mgx4 iv. Samråd med barnendokrinolog!		

2. Andra linjens behandling vid annan eller okänd etiologi och kvarstående spasmer⁷

Dag 9: vid fortsatta spasmer eller hysarytmi på EEG påbörja behandling med Vigabatrín 50 mg/kg x2.

Dag 15: vid fortsatta spasmer eller hysarytmi på EEG dosöka vigabatrín till 75 mg/kg x2.

Om spasmerna försvinner:

Fortsätt med vigabatrín under 3 till 6 månader och om möjligt reduceras dosen vigabatrín till 50-100mg/kg dygn. Trappa ut under 2-3 månader. ERG övervägs vid långtidsbehandling > 6 månader i samråd med ögonläkare. Ersätt efter avslutad behandling enligt individuell bedömning eventuellt med annan epilepsimedicin.

3. Tredje linjens behandlingar om kvarstående spasmer (diskutera med universitetssjukhus)

- Fem dagars behandlingsförsök med peroralt pyridoxalfosfat (aktiverat B6, extemporekapslar) 10 mg/kg x4 kan göras på barn med okänd etiologi som inte svarat på prednisolon + vigabatrín. Fortsätt behandling med pyridoxalfosfat om barnet blir anfallsfritt i samråd med universitetssjukhus och undersök svar på

initial genetisk utredning avseende pyridoxin- och pyridoxalfosfat-beroende epilepsi^{8,9}.

- Vid IESS med fokal neurologi eller vid fokala förändringar på EEG eller MR kan epilepsikirurgi leda till anfallsfrihet och förbättrad kognitiv och motorisk utveckling^{3,13}. Dessa barn har oftast, men inte alltid MR förändringar. Ta kontakt med universitetsklinik för diskussion och påbörja samtidigt annan behandling enligt nedan. Ta kontakt också vid recidiv av IESS eller om barnet utvecklar annan epilepsi.
- Annan behandling⁷: Ketogen diet¹⁴, topiramat, valproat, clonazepam eller zonisamid.
- Vid kvarstående epileptisk aktivitet, men ej hypsarytmi, vid EEG efter avslutad behandling, liksom vid påvisad etiologi med hög risk för fortsatt epilepsi, överväg profylaktisk behandling med epilepsimedicin, t ex valproat eller topiramat.

Synachtenbehandling vid IESS

Injektion Synachten depot (tetrakosaktid) intramuskulärt har tidigare varit standardbehandling i Sverige. Ges i styrkan 1 mg/ml, 0,25 mg varannan dag. Öka till 0,5 mg varannan dag om fortsatta spasmer efter 3 doser (dag 6). OBS Behandling med ulcus-profylax påbörjas samtidigt som Synachten. Från dag 15 nedtrappning under 2-3 v. EEG kontroller, kontraindikationer, biverkningar och ställningstagande till start av vigabatrin vid terapivikt som vid prednisolonbehandling. Samma rutiner gäller avseende risk för kortisolsvikt. Tillgänglighet och pris behöver undersökas innan ordination av Synachten.

Fördjupning om IESS

- Fördröjd behandlingsstart och låg ålder vid debut av spasmer är associerat med sämre prognos^{11,12}.
- Man har inte hittat någon säker skillnad i effektivitet eller biverkningar mellan ACTH och högdos prednisolon³.
- Man har i en randomiserad studie inte kunnat visa att kombinationsbehandling med vigabatrin ger bättre outcome för kognition och anfall än enbart hormonbehandling. En möjlig orsak är enligt studien att många i gruppen med enbart hormonbehandling startade vigabatrin efter 14 dagar¹².
- Barn med TSC svarar bäst på vigabatrin⁶.
- Risken för synfältpåverkan verkar vara liten om vigabatrinbehandlingen begränsas till sex månader.
- Vigabatrin-associerade förändringar på MR hjärna är reversibla och vanligtvis asymptomatiska. Särskilt vid kombinationsbehandling med steroider förekommer samtidigt reversibel movement disorders, encephalopati och dysautonomi (se FASS).

Terminologi

Det finns över tid en skiftande terminologi som ibland har lett till begreppsförvirring.

- **Infantile epileptic spasms syndrome (IESS)**, är International League Against Epilepsy's senaste term för syndromet. Begreppet inkluderar alla barn med epileptiska spasmer <24 månader. Hypsarytmi och stagnation i utvecklingen kan förekomma men är inte obligata diagnoskriterium¹.

- **Infantila epileptiska spasmer** består av 0,4–2 s långa spänningar (alltså längre duration än myoklona anfall, och kortare än toniska anfall)¹⁵, ofta i serie med några sekunders mellanrum, oftare under vakenhet än under sömn och ofta vid/efter uppvaknande. Spasmerna förekommer både som flexions-, extensions- eller blandade spänningar och involverar oftast nacke, bål och proximal extremitetsmuskulatur. Mer subtila former med endast nickning, ögondeviation eller grimaserande ansikte förekommer. Spasmerna kan ske bilateralt symmetriskt eller asymmetriskt/unilateralt. Asymmetriska spasmer förekommer nästan uteslutande vid fokal patologi. Epileptiska spasmer kan förekomma i alla åldrar, även efter 2 års ålder. Då kan seriekaraktären vara mindre framträdande och semiologin kan övergå i eller vara blandad med myoklonier och toniska anfall.
- **Wests syndrom** består av triaden hypsarytmi, epileptiska spasmer och avstannad psykomotorisk utveckling.
- **Infantila spasmer** är en äldre terminologi som syftar till ett tillstånd med epileptiska spasmer hos barn <24 månader som ofta är synonymt med Wests syndrom.

Differentialdiagnoser- se sammanfattning av Zuberi et al.¹

Det finns flera godartade diagnoser som kan förväxlas med IESS: Myoclonic epilepsy of infancy (vanligtvis god prognos), benign sleep myoclonus, benign myoclonus of infancy, kolik, gastroesofagal reflux, benign infantile head drops, benign shuddering attacks of infancy. Myoklonier är kortare än spasmer, vanligtvis < 150 millisekunder¹⁵.

Det finns också några allvarliga differentialdiagnoser, exempelvis early infantile developmental and epileptic encephalopathy (EIDEE), metabola sjukdomar med myoklonier, progressiv myoklonusepilepsi och hyperekplexi¹.

Etiologi – se sammanställning i Up To Date⁴.

Referenser

- (1) Zuberi et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022.
- (2) Takacs, Katyayan. Infantile epileptic spasms syndrome: Clinical features and diagnosis. Up to date 2024
- (3) Ramantani et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics* 2022.
- (4) Takacs, Katyayan. Infantile epileptic spasms syndrome: Etiology and pathogenesis. Up to date 2024.
- (5) Mytinger. A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms – The 2021 BASED score. *Epilepsy Research* 2021.
- (6) Northrup et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatric Neurology* 2021.
- (7) Takacs, Katyayan. Infantile epileptic spasms syndrome: Management and prognosis Up to date 2024.
- (8) Gibaud et al. West Syndrome Is an Exceptional Presentation of Pyridoxine- and Pyridoxal Phosphate-Dependent Epilepsy: Data From a French Cohort and Review of the Literature. *Frontiers in Pediatrics* 2021.

- (9) Shellhaas. Treatment of neonatal seizures. Up to date 2024.
- (10) Callagan et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurology* 2017.
- (11) Callaghan et al. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: Evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia* 2011.
- (12) Callaghan 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 & Adolescent Health* 2018.
- (13) Gettings et al. The Epilepsy Surgery Experience in Children With Infantile Epileptic Spasms Syndrome at a Tertiary Care Center in Canada. *Journal of Child Neurology* 2023.
- (14) Sharma et al. Evaluation of the Modified Atkins Diet for the Treatment of Epileptic Spasms Refractory to Hormonal Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Child Neurology* 2021.
- (15) Meritam Larsen P et al. Duration of epileptic seizure types: A data-driven approach. *Epilepsia*. 2023.

Appendix 1. Information till vårdnadshavare

Information om risk för kortisolsvikt efter prednisolonbehandling

Angående

Namn

Personnummer

Ditt barn har behandlats för spädbarnsepilepsi med infantila spasmer med kortison i form av tablett prednisolon. Efter sådan behandling finns en liten risk för att kroppens egen kortisonproduktion, tillfälligt men ibland under upp till ett år, är nedsatt och att en bristsituation uppstår i samband med att extra kortison behövs såsom vid infektion med feber och allmänpåverkan, magsjuka, operation eller annan kroppslig "stress". I sådana situationer rekommenderas därför att dagliga extradoser kortison, så kallade "stressdoser", tillfälligt ges under 2-5 dagar eller tills situationen är över.

Vid helt okomplicerad infektion, exempelvis förkylning utan feber eller allmänpåverkan, behöver stressdoser ej ges. Vid feber och lättare allmänpåverkan kan stressdoser ges i hemmet. Vid hög feber och påtaglig allmänpåverkan eller magsjuka med svårighet att få i barnet näring bör akut läkarundersökning och provtagning av serum-kortisol ske och stressdoser ges utan dröjsmål.

För ditt barn är den rekommenderade stressdosen för hemmabruk:

.....
Ovanstående rekommendation gäller under ett år efter avslutad prednisolonbehandling såvida inte provtagning vid stress visar god kortisolproduktion med serum-kortisol > 600 umol/L varvid stressdosberedskap kan avslutas.

Datum

Underskrift ordinerande läkare

Namnförtydligande