



<b>Titel:</b>	Udredning af anfald i neonatalperioden
<b>Forfattergruppe:</b>	Kristian Vestergaard Jensen, Bo Mølholm Hansen, Allan Meldgaard Lund og Maria Miranda
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Neonatologi
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Kristian Vestergaard Jensen (kristianvj@gmail.com)

## Udredning af anfald i neonatalperioden

### Indholdsfortegnelse

<b>Udredning af anfald i neonatalperioden</b> .....	<b>1</b>
<b>Indholdsfortegnelse</b> .....	<b>1</b>
<b>Resume</b> .....	<b>1</b>
<b>Baggrund</b> .....	<b>2</b>
Epidemiologi .....	2
Klinisk præsentation .....	2
Ætiologi .....	2
<b>Udredning</b> .....	<b>5</b>
<i>Bedside</i> undersøgelser .....	6
Indledende udredning .....	6
Diagnostiske behandlingsforsøg .....	6
Udvidet udredning.....	7
<b>Diagnosekoder</b> .....	<b>7</b>
<b>Referencer</b> .....	<b>8</b>
<b>Interessekonflikter</b> .....	<b>9</b>
<b>Appendiks</b> .....	<b>10</b>
1. Abnorme bevægelser hos børn i neonatalperioden.....	10
2. Metaboliske sygdomme, der forårsager anfald hos neonatale børn og kan behandles.....	11
3. Flowchart med forslag til struktureret udredning af anfald i neonatalperioden. ....	12

### Resume

Anfald i neonatalperioden, der oftest defineres som de første 28 levedøgn, er stort set altid symptom på en underliggende sygdom. Hurtig systematisk udredning kan være afgørende for prognosen, da mange sygdomme responderer på tidlig og korrekt behandling. Hypoksisk iskæmisk encefalopati (HIE) er den hyppigste årsag, fulgt af cerebralt infarkt, intrakraniell blødning, infektion, hypoglykæmi og medfødt metabolisk sygdom. Herudover ses en række sjældnere årsager.

Udredning af neonatale anfald bør initialt fokusere på tilstande, som skal behandles akut samt de mest sandsynlige årsager. Udredningen kan målrettes alt efter situationen, men det anbefales at lave en bred indledende udredning, dels for ikke at overse tilstande, der kan behandles og dels fordi en betydelig del af børnene kan have mere end en mulig årsag til deres anfald.

Instruksen indeholder en gennemgang af årsager til anfald i neonatalperioden og en gennemgang af udredningen. Bagerst findes et flowchart med forslag til et struktureret udredningsforløb. Instruksen fokuserer på den ætiologiske udredning og indeholder ikke en algoritme for den medicinske behandling af neonatale anfald.

## Baggrund

### Epidemiologi

Incidensen af anfald i neonatalperioden angives at være 1-3 per 1000. Forekomsten er markant højere blandt præmature og børn med meget lav fødselsvægt (<1500g)<sup>1</sup>.

### Klinisk præsentation

Anfald i neonatalperioden kan være vanskelige at erkende klinisk og abnorme bevægelser kan være svære at tolke korrekt<sup>2,3</sup>. Som følge af et umodent centralnervesystem kan nyfødte lave en række bevægelser, f.eks. sitren eller spjæt, der kan mistolkes som anfald<sup>4</sup>. En oversigt over abnorme bevægelser hos nyfødte ses i appendiks 1.

Nyfødte kan også have elektriske anfald helt uden kliniske tegn. EEG og særligt aEEG (amplitude integreret elektroencefalogram) eller cEEG (continuous EEG) som er ”bed-side” kontinuerlig monitorering af hjernens elektriske aktivitet, er derfor uundværlige som led i observation og diagnostik af nyfødte med anfald.

### Ætiologi

Anfald i neonatalperioden kan skyldes en lang række forskellige tilstande. Hypoksisk iskæmisk encefalopati (HIE) er den hyppigste årsag, fulgt af cerebralt infarkt, intrakraniell blødning, infektion, hypoglykæmi og medfødt metabolisk sygdom. Herudover ses en række sjældnere årsager. En sammenfatning af resultater fra studier, hvor årsagerne opgøres ses i herunder<sup>5-10</sup>.

Hyppige årsager	Hyppighed	Sjældne årsager	Hyppighed
Hypoksisk iskæmisk encefalopati (HIE)	28,6 - 68%	Medfødt cerebral malformation	1 - 5%
Cerebralt infarkt	7,7 - 18%	Hypocalcæmi/Hypomagnesiæmi	0 - 3,6%
Intrakraniell blødning	3 - 17%	Hyponatriæmi	0 - 1%
Infektion	0 - 7,9%	Epileptisk syndrom	0 - 5,4%
Hypoglykæmi	2 - 9,8%	Genetisk epilepsi/encefalopati	0 - 6%
Medfødt metabolisk sygdom	1 - 12,5%	Abstinenser	0 - 3%
		Forgiftning	0 - 0,9%
		Kernicterus	0 - 3,6%
		Ukendt	0,5 - 12%

Langt de fleste af de nyfødte i de refererede studier blev født mature. Man må antage, at de mulige årsager hos præmature er de samme, men at fordelingen er anderledes. Således stiger hyppigheden af for eksempel intrakranielle blødninger med faldende gestationsalder.

### Hypoksisk-iskæmisk encefalopati (HIE)

HIE er langt den hyppigste årsag til kramper i neonatalperioden. Incidensen af anfald ved HIE er høj. 22-64% med moderat eller alvorlig HIE har anfald under EEG- eller aEEG-overvågning<sup>11</sup>. Anfald forårsaget af HIE optræder overvejende indenfor 24 timer efter fødslen, sjældent indenfor de første 6 timer<sup>12,13</sup>. Antepartum asfyksi kan dog give tidligere indsættende anfald. Børnene har øvrige symptomer på encefalopati mellem anfaldene. Den elektriske baggrundsaktivitet ved aEEG og EEG er en god prædiktør for prognosen. Cerebrale skader forårsaget af asfyksi kan oftest påvises ved MR scanning. I et studie af Weeke et al. havde 13,2% af børn med neonatale anfald forårsaget af HIE dog normal MR<sup>9</sup>.

### Perinatal iskæmisk stroke

Perinatal iskæmisk stroke dækker både over arterielt og venøst stroke. De fleste neonatale børn med perinatalet iskæmisk stroke har symptomdebut i første leveuge. Kramper er det hyppigste symptom. Derudover ses diffuse neurologiske symptomer, fokale udfald og systemiske symptomer<sup>14</sup>. I et studie af Weeke et al. viste UL af cerebrum tegn til diagnosen hos 82,5% men kun sikre tegn hos 37,5%. MR var nødvendig for at stille en sikker diagnose. Hos 17,5 % var skaden kun synlig på MR scanning<sup>9</sup>. Sinusthrombose er vigtig at diagnosticere hurtigt, da det kan have terapeutiske konsekvenser. Tilstanden kan i nogle tilfælde afsløres ved UL med Doppler-flow. Diagnosen stilles endeligt ved MR- scanning inkl. angio-sekvenser.

### Intrakraniel blødning

Intrakranielle blødninger kan inddeles i epidurale, subdurale, subarachnoidale, intraventrikulære og intraparenchymale blødninger<sup>15</sup>. Det hyppigste hos mature børn er subdural og subarachnoidal blødning, mens den hyppigste type hos præmature børn er intraventrikulær blødning. Prospektive studier har vist en prævalens af intrakraniel blødning på op til 26% hos neonatale børn. Flertallet er asymptomatiske. Specielt subdurale og subarachnoidale blødninger giver sjældent symptomer. De fleste symptomer er uspecifikke såsom påvirket bevidsthed, hypotoni eller anfald<sup>16</sup>. I studiet af Weeke et al kunne diagnosen stilles ved UL hos 58,7%. De resterende blev opdaget ved MR-scanning<sup>9</sup>. I sjældne tilfælde kan erkendelse af blødning have terapeutisk konsekvens i form af neurokirurgi eller blødningsudredning. Intrakranielle blødninger skyldes i nogle tilfælde påført hovedtraume, hvilket specielt bør overvejes i tilfælde, hvor børn indlægges fra hjemmet.

### Infektioner

De cerebrale infektioner udgøres primært af bakteriel meningitis. Udover bakterielle infektioner ses et ikke uvæsentligt antal ikke-bakterielle infektioner bl.a. herpes simplex virus, cytomegalovirus, toxoplasmose, enterovirus og parechovirus<sup>9,17</sup>.

### Hypoglykæmi

Hypoglykæmi er en velkendt og relativt hyppig årsag til kramper hos nyfødte. Der er ingen klar grænse for, hvor lavt blodsukkeret skal være, før der kan optræde kramper.

### Metaboliske sygdomme

De medfødte metaboliske sygdomme er en særlig udfordring, da de som samlet gruppe udgør en betydelig del af årsagerne til anfald, mens de enkelte sygdomme hver for sig er sjældne. De er vigtige at diagnosticere tidligt, da flere af dem kan behandles. Det er vigtigt at være opmærksom på, at HIE, cerebrale infarkter og blødninger kan være forårsaget af underliggende metaboliske sygdomme, og at den kliniske præsentation af flere metaboliske sygdomme kan ligne HIE.

De metaboliske sygdomme har forskellige kliniske billeder, men mange af dem deler fællestræk, som ud over anfald kan være bevidsthedspåvirkning, abnorm tonus, respiratorisk distress. Der er ofte abnorme biokemiske fund som højt anion-gap, høj laktat, metabolisk acidose, ketonuri, hyperammoniæmi og tegn til organpåvirkning. Ofte ses en symptomfri periode efter fødslen, hvorefter forgiftningssymptomerne opstår.

En række metaboliske sygdomme kan dog debutere med isolerede anfald. Disse sygdomme er ofte ikke forbundet med abnorme biokemiske fund og specifikke tests er nødvendige for at stille diagnosen<sup>18</sup>. En oversigt over nogle af de metaboliske sygdomme, der kan debutere med isolerede anfald og som kan behandles ses i appendiks 2.

Vitaminafhængige anfald diagnosticeres hurtigst ved diagnostiske behandlingsforsøg:

*Pyridoxin afhængig epilepsi* er en sjælden genetisk sygdom<sup>19</sup>. Der kan være respons tidligt i forløbet på almindelig antikonvulsiv behandling, men anfaldene bliver hurtigt intraktable<sup>18</sup> om end nogle få

kan have partielt respons længe. Anfaldene brydes som regel hurtigt, når der gives pyridoxin<sup>19</sup>. Tidligere benævnte folininsyre afhængige anfald har vist sig at være både biokemisk og genetisk identisk med pyridoxin afhængige anfald<sup>19,20</sup>.

*Pyridoxal-5-fosfat afhængig epilepsi* er en meget sjælden tilstand, som kun ses hos få familier på verdensplan. Anfaldene responderer ikke på almindelig behandling, men brydes ved behandling med pyridoxal-5- fosfat<sup>18</sup>.

*Biotinidasemangel og holokarboxylase synteetase mangel* er sjældne genetiske defekter. Patienterne responderer godt på behandling med biotin. Manglende behandling medfører irreversible neurologiske skader<sup>19</sup>.

### **Kongenitte cerebrale malformationer**

Kongenitte cerebrale malformationer kan være årsag til kramper i neonatalperioden. De hyppigste er tuberøs sclerose, fokal cortical dysplasi, hemimegalencephali, lissencephali, subcortical band heterotopia, periventrikulær nodular heterotopi, schizencephali og poly-microgyri. Modsat tidligere, formodes de fleste af disse tilstande at have genetiske årsager. Miljømæssige faktorer kan dog også spille en rolle<sup>1</sup>. Cerebrale malformationer diagnosticeres bedst med MR- scanning. Ved ultralyd af cerebrum kan man potentielt finde tegn til diagnoserne hos de fleste men ikke alle og MR er nødvendig for at fastslå de præcise diagnoser<sup>9</sup>.

### **Hypocalcæmi og hypomagnesiæmi**

Hypocalcæmi hos neonatale er en sjælden men velkendt årsag til kramper hos neonatale. Man skelner mellem early- og late onset hypocalcæmi. Early onset hypocalcæmi kan ses ved præmaturitet, maternel GDM, perinatal asfyksi, maternel hyperparathyroidisme, IUGR og af iatrogene årsager. Tilstanden er oftest asymptomatisk men kan medføre neuromuskulær irritabilitet, myoklone spjæt eller krampeanfald. Late onset hypocalcæmi er sjælden. Tidligere sås tilstanden hyppigere pga. brug af modermælkserstatninger med højt indhold af fosfat. Øvrige årsager inkluderer hypomagnesiæmi, D-vitamin mangel, PTH resistens, hypoparathyroidisme, metaboliske sygdomme og iatrogene årsager. Late onset hypocalcæmi er oftest symptomatisk med symptomer i form af tetani eller anfald<sup>21</sup>. Primær hypomagnesiæmi er en meget sjælden årsag til kramper og er ofte associeret til hypocalcæmi<sup>1</sup>.

### **Hypo- og hypernatriæmi**

Hyponatriæmi hos neonatale er hyppigt forekommende, men fører kun sjældent til kramper. Hos præmature og VLBW børn ses forbigående hyponatriæmi ofte. Hypernatriæmi ses hos ammede børn, hvor mor ikke har nok mælk<sup>1</sup>. Både hypo- og hypernatriæmi kan være iatrogen påført.

### **Abstinenser**

Abstinenser hos børn er hyppigt forekommende på neonatalafdelinger. Anfaldene starter hyppigst inden for de første levedøgn. De følges som regel af øvrige symptomer på abstinenser som irritabilitet, rysten, feber, spiseproblemer og opkastninger<sup>1</sup>.

### **Forgiftninger**

Kramper på grund af forgiftninger er sjældne. En lang række medicinpræparater kan give kramper hvis de overdoseres. Der er rapporteret flere cases, hvor børn har fået kramper efter at de utilsigtet har fået injiceret lokalanæstetika ved forsøg på at anlægge fx. pudendusblokade under fødslen<sup>22</sup>.

## Kernikterus

Kernikterus er sjældent i Danmark pga. screeningsprocedurer men kan stadig ses<sup>23</sup>. Kramper er et sent indsættende symptom. Det er ledsaget af svær ikterus og andre tegn på bilirubin encefalopati.

## Epileptiske syndromer

*Benigne ikke-familære neonatale anfald* også kendt som "fifth day fits", debuterer i den første leveuge oftest omkring dag 5. Det manifesterer sig ved én enkelt episode af korte men hyppige anfald, der tilsammen udgør status epilepticus. De enkelte anfald varer 1-3 minutter og kommer med korte intervaller. Den samlede episode varer mellem 2 timer og 3 dage<sup>24</sup>. Mellem anfaldene ses sløvhed og hypotoni, som kan persistere i flere dage efter at anfaldene er ophørt<sup>25</sup>. Ætiologien er ukendt. EEG er uspecifikt. Hos halvdelen ses "theta pointu alternant pattern" interiktalt. Prognosen er god<sup>24</sup>.

*Tidlig myoklon epileptisk encefalopati* debuterer inden for de første døgn, sommetider lige efter fødslen. Det er kendetegnet ved en triade af intraktable anfald, der består af uregelmæssig myoclonus fulgt af simple fokale anfald og senere toniske epileptiske anfald (infantile spasmer). Ætiologien er multifaktoriel med overvægt af metaboliske sygdomme. Der findes familier med høj incidens, heraf nogle pga. autosomal recessiv arvegang. På EEG ses et karakteristisk repetitivt burst-suppression mønster interiktalt. Prognosen er dårlig<sup>24</sup>.

*Tidlig infantil epileptisk encefalopati (Ohtahara syndrom)* debuterer hyppigst med anfald inden for de første 10 dage, nogle gange intrauterint. Anfaldene varer få sekunder. De kan være enkeltstående eller komme i lange serier 10-300 gange per døgn. Der ses både anfald i vågen tilstand og under søvn. Den hyppigste årsag er cerebrale udviklingsdefekter. Metaboliske sygdomme ses sjældent. Der er ingen familiær ophobning. EEG viser burst-suppression, der er accentueret under søvn. Senere i forløbet ses hysarytmi (West syndrom) der igen senere kan afløses af slow-spike-wave mønster (Lennox-Gastaut syndrom). Genetisk diagnose kan have konsekvens for valg af antiepileptik. Prognosen er dårlig<sup>24</sup>.

*Migrerende partielle anfald i barndommen* debuterer som regel senere i spædbarnsalderen men ses også i neonatalperioden og er kendetegnet ved migrerende, svære intraktable anfald og en dårlig prognose. Ætiologien er oftest ukendt. I nogle tilfælde er der fundet genetiske årsager. EEG er karakteristisk. Interiktalt ses langsom aktivitet, der skifter side og multifokale spikes. Iktalt ses Rytmske theta- og alfaudladninger multifokalt og som migrerer til forskellige områder i hjernen. Der ses anfaldsaktivitet uafhængigt flere forskellige steder i hjernen. Prognosen er dårlig<sup>26</sup>.

## Genetiske sygdomme

De seneste år er vores viden om genetiske årsager til anfald i neonatalperioden vokset markant. Genfejl kan forårsage en række af de ovenfor nævnte tilstande som fx metaboliske sygdomme, cerebrale malformationer og epileptiske syndromer, derudover også ionkanaldefekter m.m.

## Udredning

Udredning af neonatale anfald bør initialt fokusere på tilstande, som skal behandles akut samt de mest sandsynlige årsager. Et flowchart med forslag til et struktureret udredningsforløb ses i appendiks 3.

Udredningsprogrammet er primært rettet mod mature børn, men kan også bruges til præmature og svært væksthæmmede børn. Hos disse børn kan det dog være nødvendigt at begrænse mængden af undersøgelser eller udskyde undersøgelser på grund af den belastning, de kan medføre.

### **Bedside undersøgelser**

Mistanke om neonatale anfald bør straks udløse overvågning med aEEG, som verificerer anfaldet elektroencefalografisk. Derudover giver aEEG oplysninger om baggrundsaktiviteten, hvilket kan bidrage til udredningen.

Blodglukose bør måles straks<sup>27</sup>. Evt. hypoglykæmi kan give irreversible sequelae og skal derfor korrigeres hurtigt.

Videoptagelse af anfaldssuspekterede episoder kan være af stor værdi, da den kliniske vurdering som nævnt tidligere kan være vanskelig.

### **Indledende udredning**

Alle neonatale børn med anfald, der er verificeret ved aEEG eller EEG bør udredes. EEG og aEEG er dog forbundet med begrænsninger. Kun en begrænset del af hjernen monitoreres, og korte anfald samt anfald med lav amplitude kan overses. Derfor kan det i nogle tilfælde være rimeligt at starte udredning, selvom anfaldene ikke er verificeret elektroencefalografisk<sup>28</sup>.

I nogle tilfælde er anfald første symptom på en underliggende tilstand. I andre tilfælde er der en allerede erkendt mulig årsag som f.eks. asfyksi før debut af anfald. Udredningen kan målrettes alt efter situationen, men det anbefales at lave en bred indledende udredning, dels for ikke at overse tilstande, der kan behandles, og dels fordi en betydelig del af børnene kan have mere end en mulig årsag til deres anfald. Nogle studier viser, at op til 21% har mere end én mulig årsag<sup>8,9</sup>.

Ultralyd (UL) af cerebrum giver en hurtig billeddiagnostisk vurdering og kan påvise en lang række forandringer bl.a. intrakranielle blødninger. Et studie viste, at 93% af neonatale børn med anfald og kendt ætiologi havde abnorm UL af cerebrum. Hos 38% var alle læsioner synlige på UL, og UL bidrog væsentligt til diagnosen<sup>9</sup>. UL kan i nogle tilfælde påvise forandringer, som ikke ses ved konventionel MR, fx kalcificerede områder<sup>29</sup>. Udbyttet af ultralyd er dog stærkt afhængigt af undersøgerens kompetencer og tidspunktet for scanningen.

MR-scanning af cerebrum er en central undersøgelse ved neonatale anfald. Undersøgelsen bidrager til diagnosen hos flertallet. MR af cerebrum er abnorm hos 90% og hos 12% er diagnosen specifikt afhængig af MR<sup>7,9</sup>. Mange tilstande kan overses, hvis MR ikke udføres. Specielt cerebralt infarkt overses formentlig ofte<sup>7</sup>. Diffusionsvægtet sekvens bør inkluderes for at påvise evt. infarkter. MR-spektroskopi giver mulighed for at diagnosticere metaboliske sygdomme og bør overvejes, hvis undersøgelsen er tilgængelig.

CT scanning bør reserveres til børn med svær intrakraniell blødning, hvor akut kirurgisk intervention kan blive nødvendig<sup>29</sup>.

Man bør overveje screening for infektioner ved hjælp af blodprøver, lumbalpunktur, dyrkning af blod og cerebrospinalvæske (CSV) samt PCR for herpes simplex virus (HSV). Afhængig af debuttidspunkt, klinik og biokemi kan man vælge også at teste for entero- og parechovirus<sup>9,30</sup>. Hvis man med sikkerhed har påvist en årsag til anfaldene, inden lumbalpunkturen er udført, kan man overveje at undlade denne. Hvis der er klinisk mistanke om infektion, bør antibiotisk og antiviral behandling startes, før prøvesvarene foreligger.

Forslaget til den indledende udredning indeholder en bred screening for metaboliske sygdomme og består af en række biokemiske undersøgelser af blod, urin og CSV, herunder urinmetabolisk screening og plasma-aminosyrer. Der bør om muligt gemmes CSV til evt. senere udvidet metabolisk udredning.

### **Diagnostiske behandlingsforsøg**

Diagnostiske behandlingsforsøg er indiceret i tilfælde af anfald, der ikke responderer fuldt på almindelig antikonvulsiv behandling, og hvor ætiologien ikke er klar.

Pyridoxin afhængig og pyridoxal-5-fosfat afhængig epilepsi kan påvises biokemisk, eller ved genetisk testning, men kan opdages og behandles hurtigere ved behandlingsforsøg<sup>18,19,26</sup>.

Der anbefales en engangsdosis pyridoxin på 100 mg i.v. uafhængig af vægt. Første dosis gives under ventilationsberedskab, da apnø er en hyppig bivirkning. Der kan desuden ses hypotension og hypotoni. Dosis kan gentages ved usikkert respons op til i alt 500 mg. Vedligeholdelsesdosis er 10-30 mg/kg/døgn fordelt på 2-3 doser<sup>18,19,26,31</sup>.

Ved manglende effekt anbefales forsøg med pyridoxal-5-fosfat, 30 mg/kg/døgn peroralt fordelt på 3-6 doser<sup>18-20,26</sup>. Første dosis bør ligeledes gives under ventilationsberedskab.

Pyridoxin afhængig epilepsi responderer ofte på behandling med pyridoxal-5-fosfat, ligesom der også er cases, hvor pyridoxal-5-fosfat-afhængige anfald responderer på behandling med pyridoxin<sup>18,19,32</sup>. Hvis der på noget tidspunkt er effekt, eller delvis effekt af pyridoxin eller pyridoxal-5-fosfat, bør behandlingen fortsættes indtil pyridoxin- eller pyridoxal-5-fosfat afhængige anfald er påvist eller afkræftet biokemisk og genetisk.

Biotinidase mangel opdages ved neonatal screening. Derfor er behandlingsforsøg med biotin kun berettiget, hvis svaret på neonatal screening ikke er tilgængeligt eller hvis biokemi er forenelig med organisk aciduri<sup>26</sup>.

### Udvidet udredning

Den udvidede udredning udføres hos nyfødte, hvor der fortsat er anfald eller behov for antikonvulsiv behandling, og hvor der endnu ikke er påvist årsag til anfaldene. De hyppigste årsager til anfald i denne situation, formodes at være metaboliske sygdomme eller epilepsi på anden genetisk basis.

Udredningen bør foregå i samarbejde med en specialist i genetiske og metaboliske sygdomme. Den består af en udvidet række biokemiske prøver samt array CGH og undersøgelse af et genpanel for epileptiske encefalopatier. Det i Danmark tilgængelige genpanel dækker nu over 100 gener, herunder gener for metaboliske sygdomme, epileptiske syndromer og ionkanaldefekter. Herudover udføres NGS baseret exomsekventering af ca. 800 gener for metaboliske sygdomme, herunder epileptiske encefalopatier.

Man bør også være opmærksom på, at forandringer kan opstå over tid, hvorfor det kan være relevant at gentage undersøgelser som UL, MR og EEG. Analysers dækningsgrad og sensitivitet, fx et genpanels, ændrer sig også med tiden og kan argumentere for gentagen analyse.

### Diagnosekoder

Neonatale anfald DG403P

Epileptisk encefalopati DG404

Neonatal hypoksisk encefalopati DP916

Kramper hos nyfødt DP909

Medfødt encefalopati DQ078C

Benign neonatal myokloni DR258D

**Referencer**

1. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(4):185-191. doi:10.1016/j.siny.2013.05.008.
2. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(3):F187-91. doi:10.1136/adc.2005.086314.
3. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia.* 2009;50(9):2097-2101. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02132.x.
4. Hart a. R, Pilling EL, Alix JJ. Neonatal seizures--part 1: Not everything that jerks, stiffens and shakes is a fit. *Arch Dis Child - Educ Pract.* 2015;1-6. doi:10.1136/archdischild-2014-306385.
5. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1270-1280. doi:10.1542/peds.2005-1178.
6. Yıldız EP, Tatlı B, Ekici B, et al. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol.* 2012;47(3):186-192. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.015.
7. Osmond E, Billetop A, Jary S, Likeman M, Thoresen M, Luyt K. Neonatal seizures: magnetic resonance imaging adds value in the diagnosis and prediction of neurodisability. *Acta Paediatr.* 2014;103(8):820-826. doi:10.1111/apa.12583.
8. Loman AMW, Ter Horst HJ, Lambrechtsen F a CP, Lusing RJ. Neonatal seizures: Aetiology by means of a standardized work-up. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(3):360-367. doi:10.1016/j.ejpn.2014.01.014.
9. Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC, et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(3):248-256. doi:10.1111/dmcn.12629.
10. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr.* 2016. doi:10.1016/j.jpeds.2016.03.035.
11. Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol.* 2011;26(6):724-728. doi:10.1177/0883073810390036.
12. Filan P, Boylan GB, Chorley G, et al. The relationship between the onset of electrographic seizure activity after birth and the time of cerebral injury in utero. *BJOG.* 2005;112(4):504-507. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00476.x.
13. Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V, et al. The temporal characteristics of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Seizure.* 2015;33:60-65. doi:10.1016/j.seizure.2015.10.007.
14. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, et al. Symptomatic Neonatal Arterial Ischemic Stroke: The International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1402-e1410. doi:10.1542/peds.2011-1148.
15. Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US. Intracranial Hemorrhage in Term Newborns: Management and Outcomes. *Pediatr Neurol.* 2009;40(1):1-12. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.019.
16. Hanigan WC, Powell FC, Miller TC, Wright RM. Symptomatic intracranial hemorrhage in full-term infants. *Childs Nerv Syst.* 1995;11(12):698-707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8750952>. Accessed February 8, 2016.
17. Jensen FE. Neonatal Seizures: An Update on Mechanisms and Management. *Clin Perinatol.* 2009;36(4):881-900. doi:10.1016/j.clp.2009.08.001.
18. Ficiocioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: When to suspect inborn errors of



- metabolism. *Pediatr Neurol*. 2011;45(5):283-291. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.07.006.
19. Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(1):23-36. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04406.x.
  20. Neurologia JC, Tion C, Campistol J, Plecko B. Seminar in Epileptology Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord*. 2015;17(173):229-242. doi:10.1684/epd.2015.0754.
  21. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr*. 2010;77(10):1123-1128. doi:10.1007/s12098-010-0176-0.
  22. Pagès H, de la Gastine B, Quedru-Aboane J, Guillemin M-G, Lelong-Boulouard V, Guillois B. [Lidocaine intoxication in newborn following maternal pudendal anesthesia: report of three cases]. *J gynécologie, Obs Biol la Reprod*. 2008;37(4):415-418. doi:10.1016/j.jgyn.2008.01.010.
  23. Maimburg RD, Bech BH, Bjerre JV, Olsen J, Moller-Madsen B. Obstetric outcome in Danish children with a validated diagnosis of kernicterus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(9):1011-1016. doi:913477852 [pii]r10.1080/00016340903124917.
  24. Panayiotopoulos C. Neonatal Seizures and Neonatal Syndromes. 2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2599/>. Accessed February 16, 2016.
  25. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev*. 2011;33(3):213-220. doi:10.1016/j.braindev.2010.10.009.
  26. Hart a. R, Pilling EL, Alix JJP. Neonatal seizures--part 2: Aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. *Arch Dis Child - Educ Pract*. 2015:1-7. doi:10.1136/archdischild-2014-306388.
  27. WHO. Guidelines on Neonatal Seizures. 2011.
  28. Boylan GB, Stevenson NJ, Vanhatalo S. Monitoring neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(4). doi:10.1016/j.siny.2013.04.004.
  29. Weeke LC, Van Rooij LGM, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Neuroimaging in neonatal seizures. *Epileptic Disord*. 2015;17(1):1-11; quiz 11. doi:10.1684/epd.2015.0730.
  30. Cabrerizo M, Trallero G, Pena MJ, et al. Comparison of epidemiology and clinical characteristics of infections by human parechovirus vs. those by enterovirus during the first month of life. *Eur J Pediatr*. 2015;174(11):1511-1516. doi:10.1007/s00431-015-2566-9.
  31. Stockler S, Plecko B, Gospe SM, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):48-60. doi:10.1016/j.ymgme.2011.05.014.
  32. Stöckler-Ipsiroglu S, Plecko B. Metabolic epilepsies: approaches to a diagnostic challenge. *Can J Neurol Sci*. 2009;36 Suppl 2:S67-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760908>. Accessed February 16, 2016.

## Interessekonflikter

Forfatterne har ingen interessekonflikter.

## Appendiks

### 1. Abnorme bevægelser hos børn i neonatalperioden

---

#### Bevægelser som hyppigt er epileptiske

- Generaliserede myoklone trækninger
- Myoklone trækninger i diafragma, der giver hyppige hik
- Kloniske trækninger i ekstremiteterne, der ikke ophører, når ekstremiteten holdes eller bevæges, specielt når der samtidig er autonome fænomener og tonisk øjendrejning
- Rytmske bevægelser af tungen, specielt associeret med andre kloniske bevægelser af ekstremiteter eller tonisk øjendrejning
- Fokale toniske anfald, specielt associeret med øjendrejning
- Tonisk øjendrejning uden involvering af ekstremiteter, når der er association med autonome fænomener
- Epileptiske spasmer (infantile spasmer)

---

#### Bevægelser som ikke bør anses for epileptiske eller behandles uden yderligere undersøgelser

- Cyklende, svømmende eller kastende bevægelser
- Hoveddrejning fra side til side
- Suttebevægelser
- Spidsning af læberne
- Grimassen
- Rækken tunge
- Blinken uden tonisk øjendrejning
- Vandrende øjenbevægelser
- Nystagmus
- Generaliseret tonisk stivnen

---

#### Bevægelser der sandsynligvis ikke er epileptiske

- Tremor eller sitren
  - Klonus
  - Myoklonus der udelukkende ses under søvn
  - Dystoni
  - ”Startle-refleks” med eller uden tonisk stivnen
- 

Hart et al 2015

## 2. Metaboliske sygdomme, der forårsager anfald hos neonatale børn og kan behandles

Sygdom	Klinisk præsentation	Diagnose	aEEG	MR cerebrum	Øvrige fund
<b>Pyridoxin afhængig epilepsi</b>	Anfald, typisk indenfor de første levedøgn, der hurtigt bliver behandlingsresistente. Ofte hypotoni, påvirket almentilstand og spiseproblemer.	$\alpha$ -AASA i serum, urin eller csv. Pipekolsyre i serum, urin eller csv. Genetisk udredning.	Generaliseret epileptisk aktivitet, burst-suppression eller hysarytmi.	Normal eller hypoplasi af corpus callosum og cerebellum	Evt. elektrolytforstyrrelser og metabolisk acidose
<b>Pyridoxal-5-fosfat afhængig epilepsi</b>	Behandlingsresistente anfald. Oftest præmatur fødsel.	Genetisk udredning	Burst suppression	Generel atrofi	Ofte påvirkning af en række metabolitter i urin, plasma og csv. Evt. laktatacidose og hypoglykæmi
<b>Biotinidase mangel og holokarboxylase syntetase mangel</b>	Anfald, ofte infantile spasmer. Ataksi, hypotoni, encefalopati, hudforandringer.	Neonatal screening U-metabolisk screening Enzymaktivitet. Genetisk udredning.	Evt. burst suppression	Evt. subependymale cyster	Ofte metabolisk acidose og organisk aciduri.
<b>Glucose transporter 1 (GLUT1) mangel</b>	Anfald. Senere forsinket udvikling, ataksi, hypotoni mm.	Csv/p-glukose ratio (fastende). Genetisk udredning.	Uspecifikt	Evt. generel atrofi	
<b>Organiske acidæmier, aminoacidopatier og urinstofcyklus defekter</b>	Anfald, encefalopati, almen påvirkning.	Neonatal screening for nogle sygdomme. P-aminosyrer, U-metabolisk screening, acylkarnitinprofil,	Uspecifikt		Acidose, ketonuri, hyperammoniæmi.
<b>Non-ketotisk hyperglycinæmi</b>	Anfald, sløvhed, hypotoni, apnø.	Csv-glycin/p-glycin ratio. Genetisk udredning.	Burst suppression, evt. hysarytmi.	Evt. corpus callosum agensi	
<b>Serin biosyntese defekter</b>	Anfald, ofte infantile spasmer, hypotoni, forsinket udvikling	P- og csv-aminosyrer. Genetisk udredning	Uspecifikt, evt. hysarytmi		Mikrocefali
<b>Cerebral folat mangel</b>	Anfald. Evt. ataksi, megaloblastær anæmi eller pancytopeni.	5- methyltetrahydrofolate i csv Genetisk udredning.			
<b>Tetrahydrobiopterin (BH4) defekter</b>	Anfald, dårlig trivsel, hypotoni, hypotermi, bevægelseforstyrrelser.	Neonatal screening, BH4-respons, CSV neurotransmitter Genetisk udredning			Evt. mikrocefali
<b>Kreatin mangel</b>	Anfald	P-kreatinin. U-metabolisk screening. MR spektroskopi		Forsinket myelinisering. Mgl. kreatin-peak ved MR spektroskopi.	
<b>Molybdæn cofaktor mangel</b>	Behandlingsresistente anfald, hypotoni, spiseproblemer, forsinket udvikling, linse-subluksation, dysmorfe træk.	Urin-metabolisk screening U/P-puriner U-sulfocystein	Evt. burst suppression	Ligner fund ved HIE.	Lav s-urat
<b>Menkes sygdom</b>	Anfald, slap hud, hypotermi, dysmorfe træk. Hårabnormalitet (pili torti)	S-kobber og s-ferroxidase. Genetisk udredning.	Uspecifikt, evt hysarytmi.		

Metaboliske sygdomme der kan medføre neonatale anfald men ikke kan behandles inkluderer bl.a peroxisomale sygdomme, mitokondrielle epilepsier, CDG syndromer, adenylosuccinat lyase mangel, cathepsin D mangel og GABA transaminase mangel. <sup>18-20</sup>



### 3. Flowchart med forslag til strukturet udredning af anfald i neonatalperioden.

Anfald i neonatalperioden har praktisk taget altid en årsag. Alle neonatale børn med anfald verificeret med EEG eller aEEG eller tilstrækkelig klinisk mistanke skal derfor udredes. Udredningen kan målrettes alt efter situationen, men det anbefales at lave en bred indledende udredning dels for ikke at overse tilstande der kan behandles og dels fordi en betydelig del af børnene kan have mere end en mulig årsag til deres anfald.

