

Εξατομικευμένη αντιμετώπιση των νεογνικών σπασμών

Άρτεμις Γκίκα MD MSc PhD MRCPCH CCT(UK)

Παιδονευρολόγος

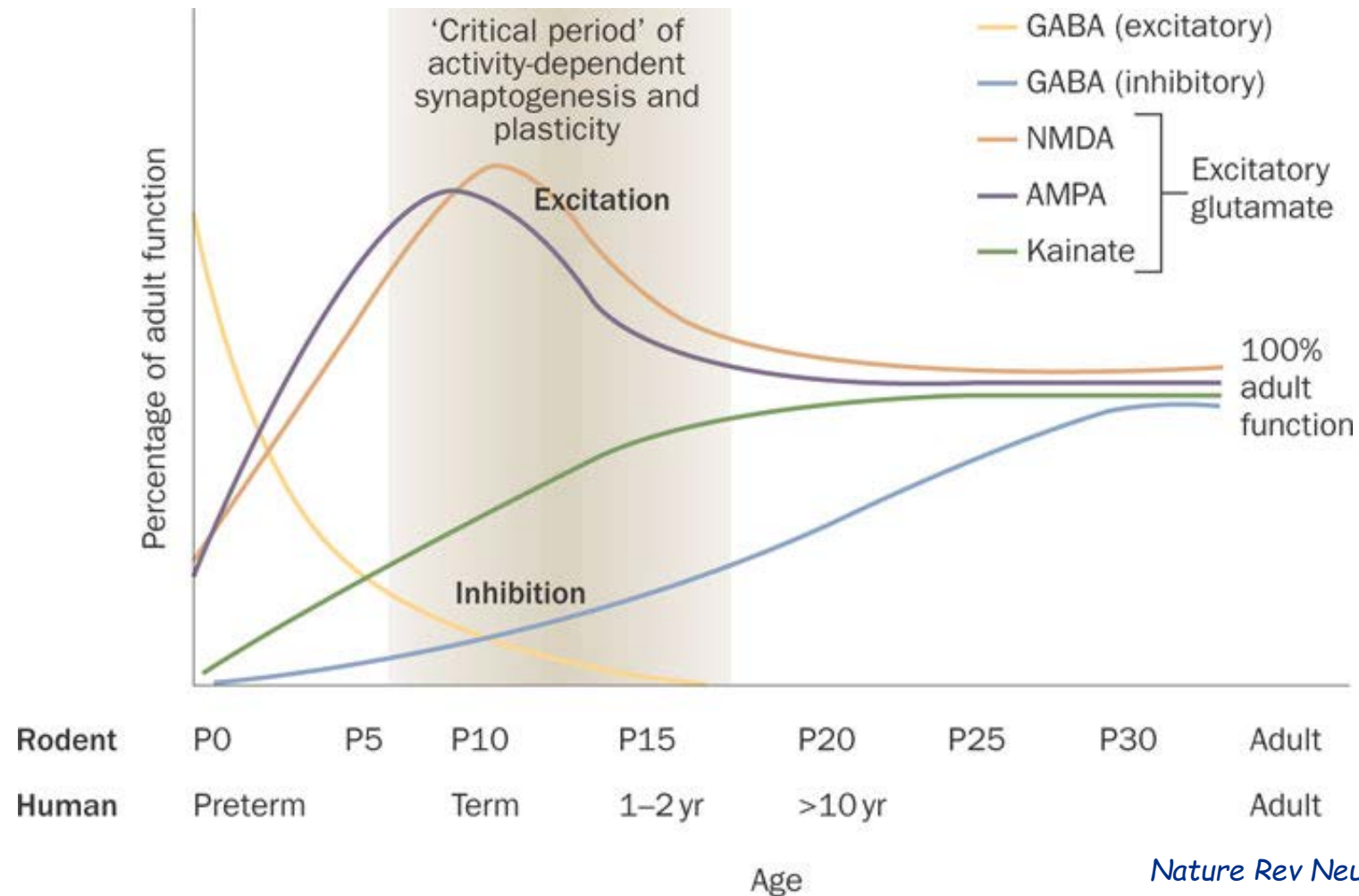
Πανεπιστημιακή Υπότροφος Παιδιατρικής Κλινικής
Παν/μίου Πατρών



Νεογνικοί σπασμοί

- Παθολογικές, στερεότυπες, παροξυσμικές μεταβολές νευρολογικής λειτουργίας
 - Κινητικότητα
 - Συμπεριφορά
 - Λειτουργία του ΑΝΣ
- 1-5/1000 γεννήσεις ζώντων *Vasudevan, Semin Fetal Neonat Med 2013*
- Ηλικιοεξαρτώμενες διαφορές

Επιρρέπεια νεογνικού εγκεφάλου σε σπασμούς



Διάγνωση

Παθολογικές κινήσεις στα νεογνά Επιληπτικές ή όχι;

Μυόκλονος (άκρων, διαφράγματος)

Κλονικές κινήσεις (άκρων, γλώσσας)

Τονικές κινήσεις (άκρων, οφθαλμικών μυών)

Τρόμος

Δυστονία

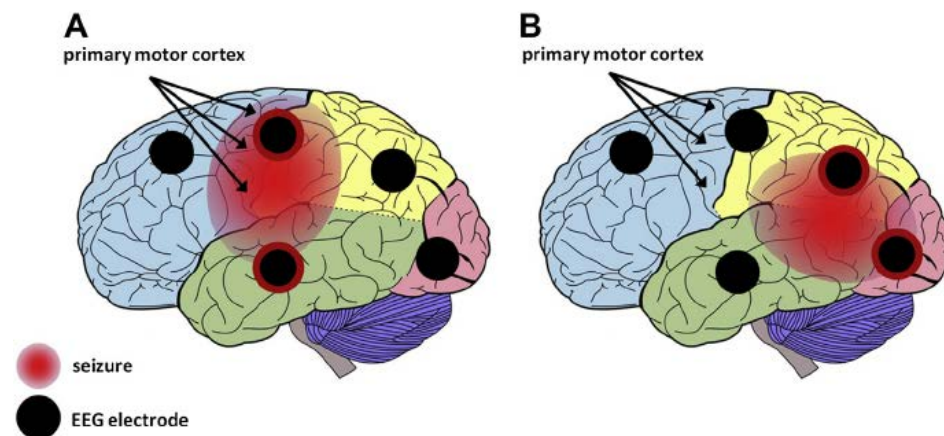
Εκσεσημασμένο startle

Αυτοματισμοί (ποδηλατικές, κολυμβητικές, θηλαστικές κινήσεις)

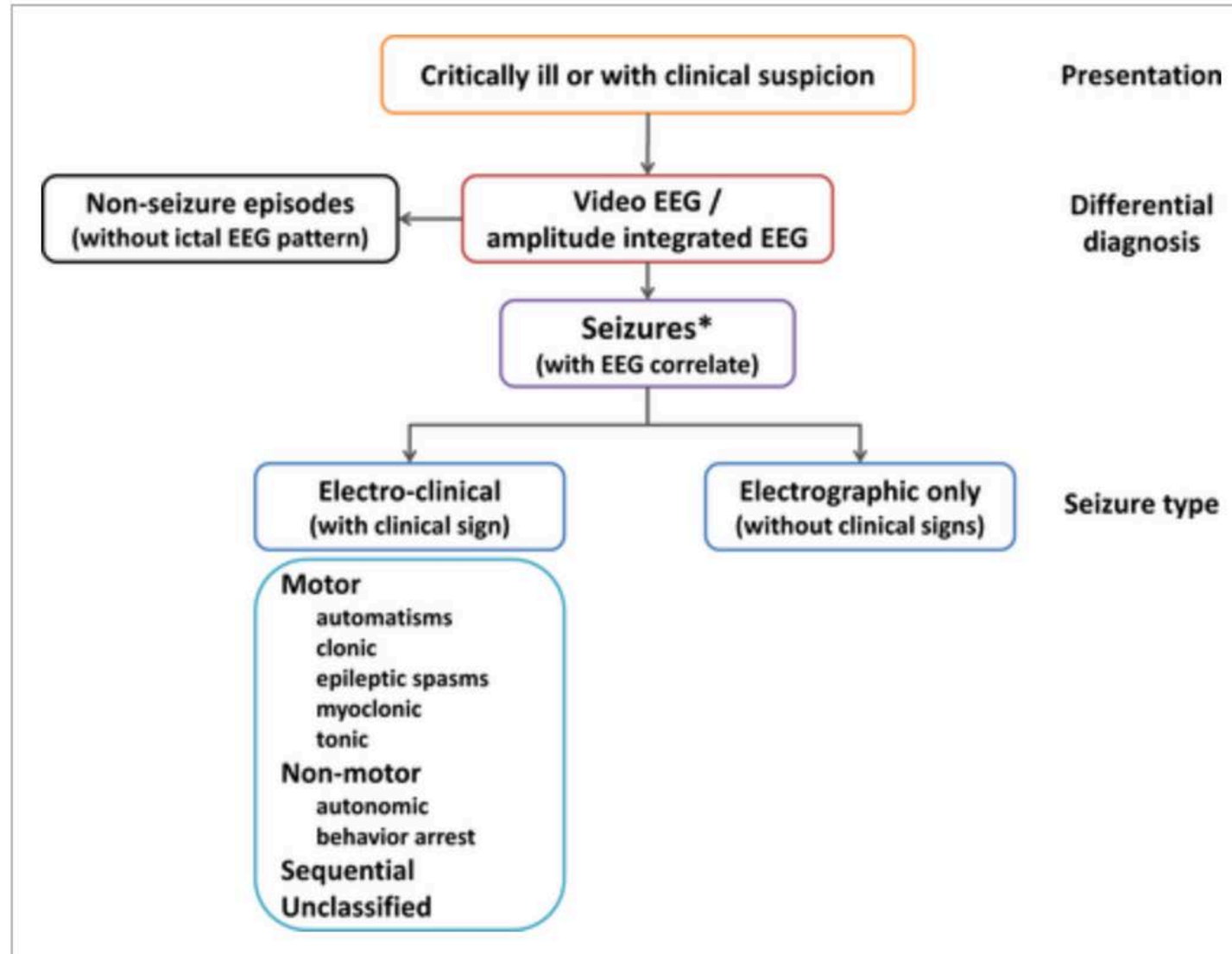
Διαταραχές ΑΝΣ, άπνοιες

Υποκλινικοί νεογνικοί σπασμοί

- Ηλεκτρογραφικοί σπασμοί χωρίς κλινικό ισοδύναμο
- Πλειοψηφία σπασμών στα νεογνά



Ταξινόμηση νεογνικών σπασμών ILAE 2021



Νεογνικοί σπασμοί

Διάγνωση

- Ιστορικό, σημειολογία, κλινική εξέταση
 - ✓ ανιχνεύει 50% σπασμών
 - ✓ πρόκληση/διακοπή με ερεθίσματα, ύπνος
- Παρατεταμένο multichannel EEG: gold standard
- aEEG (CFM, 2-channel)
 - ✓ χαμηλότερη ευαισθησία vs EEG ιδ. σε βραχείς, εστιακούς σπασμούς

A machine-learning algorithm for neonatal seizure recognition: a multicentre, randomised, controlled trial



Andreea M Pavel, Janet M Rennie, Linda S de Vries, Mats Blennow, Adrienne Foran, Divyen K Shah, Ronit M Pressler, Olga Kapellou, Eugene M Dempsey, Sean R Mathieson, Elena Pavlidis, Alexander C van Huffelen, Vicki Livingstone, Mona C Toet, Lauren C Weeke, Mikael Finder, Subhabrata Mitra, Deirdre M Murray, William P Marnane, Geraldine B Boylan



Summary

Background Despite the availability of continuous conventional electroencephalography (cEEG), accurate diagnosis of neonatal seizures is challenging in clinical practice. Algorithms for decision support in the recognition of neonatal seizures could improve detection. We aimed to assess the diagnostic accuracy of an automated seizure detection algorithm called Algorithm for Neonatal Seizure Recognition (ANSeR).

Methods This multicentre, randomised, two-arm, parallel, controlled trial was done in eight neonatal centres across Ireland, the Netherlands, Sweden, and the UK. Neonates with a corrected gestational age between 36 and 44 weeks with, or at significant risk of, seizures requiring EEG monitoring, received cEEG plus ANSeR linked to the EEG monitor displaying a seizure probability trend in real time (algorithm group) or cEEG monitoring alone (non-algorithm group). The primary outcome was diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, and false detection rate) of health-care professionals to identify neonates with electrographic seizures and seizure hours with and without the support of the ANSeR algorithm. Neonates with data on the outcome of interest were included in the analysis. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02421780.

Lancet Child Adolesc Health 2020

Published **Online**

August 27, 2020

[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30239-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30239-X)

See **Online/Comment**

[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30242-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30242-X)

INFANT Research Centre

(A M Pavel MD,

E M Dempsey MD,

S R Mathieson PhD,

E Pavlidis MD, V Livingstone PhD,

D M Murray PhD,

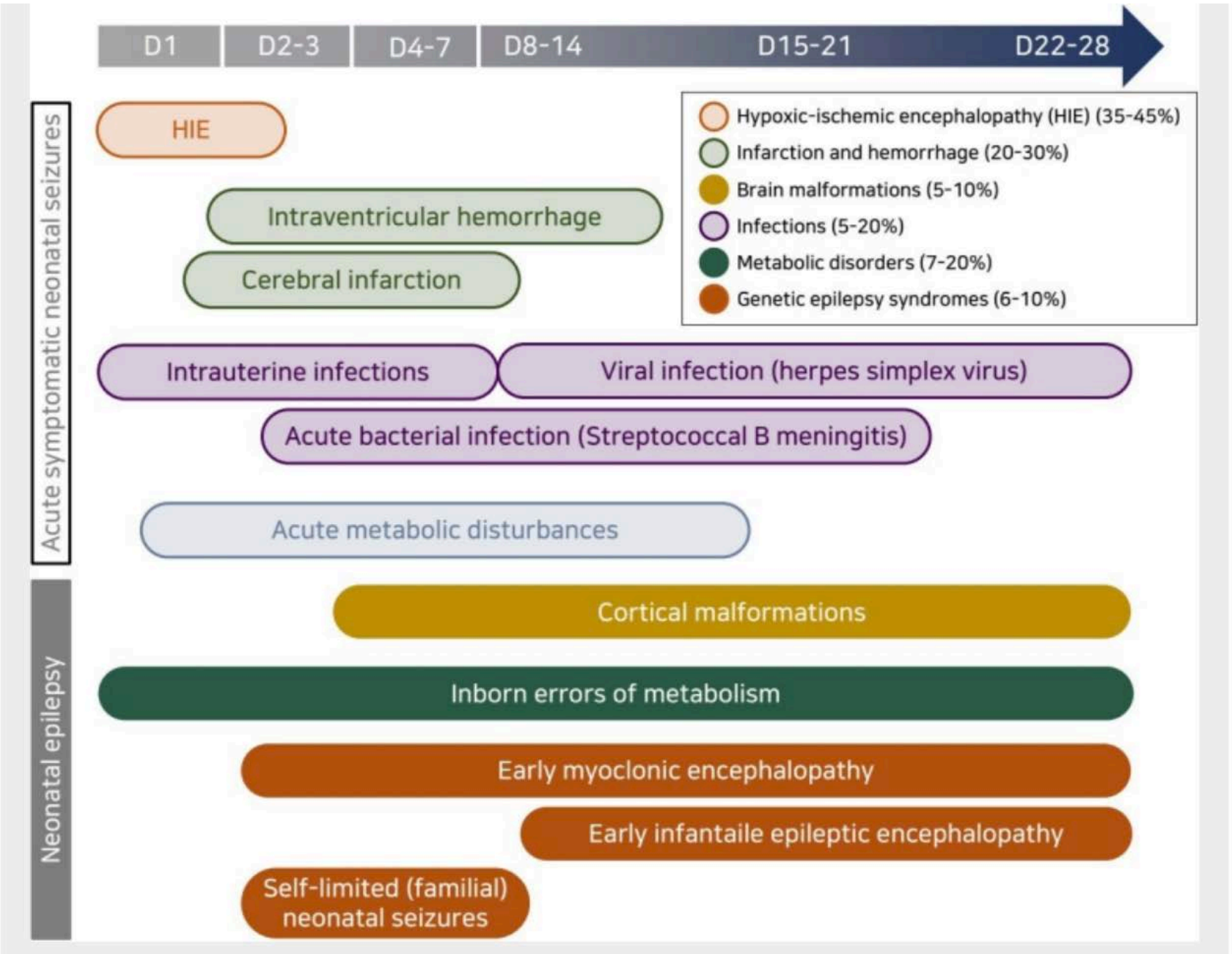
W P Marnane PhD)

Αιτιολογία και διερεύνηση

Νεογνικοί σπασμοί

Αιτιολογία

Οξέα συμπτωματικά αίτια 85-90%	Νεογνικά αίτια επιληψίας
ΥΙΕ	Δομικές ανωμαλίες ΚΝΣ (40%)
Ισχαιμικά επεισόδια (αρτηριακά, φλεβικά)	Μεταβολικά αίτια και βιταμινοεξαρτώμενες επιληψίες
Ενδοκράνια αιμορραγία (IVH, SAH, παρεγχυματική)	Καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί σπασμοί (KCNQ2, KCNQ3)
Παροδικές μεταβολικές διαταραχές (\downarrow Glu, Ca, Mg, Na)	Νεογνικές επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες
Λοιμώξεις	



Νεογνικοί σπασμοί

Διερεύνηση

Οξέα συμπτωματικά αίτια	Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος
ΥΙΕ Ισχαιμικά επεισόδια (αρτηριακά, φλεβικά) Ενδοκράνια αιμορραγία (IVH, SAH, παρεγχυματική)	Ιστορικό U/S εγκεφάλου MRI εγκεφάλου
Παροδικές μεταβολικές διαταραχές (↓ Glu, Ca, Mg, Na)	Γλυκόζη, ηλεκτρολύτες, AST, ALT, αέρια αίματος, αμμωνία (↓ pCO ₂)
Λοιμώξεις	Έλεγχος λοίμωξης

Νεογνικοί σπασμοί

Διερεύνηση

Νεογνικά αίτια επιληψίας	Εργαστηριακός έλεγχος
Δομικές ανωμαλίες ΚΝΣ	MRI εγκεφάλου Γενετικός έλεγχος
Μεταβολικά αίτια και βιταμινοεξαρτώμενες επιληψίες	Μεταβολικός έλεγχος Γενετικός έλεγχος
Καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί σπασμοί (KCNQ2, KCNQ3) Νεογνικές επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες	Γενετικός έλεγχος

Νεογνικοί σπασμοί

Μεταβολικά αίτια και βιταμινοεξαρτώμενες επιληψίες

Μη κετωτική υπεργλυκαιμία

Διαταραχές αμινοξέων

Έλλειψη molybdenum cofactor -
sulfite oxidase

Διαταραχές οργανικών οξέων

Έλλειψη πυριδοξίνης -
φωσφορικής πυριδοξάλης

Υπεροξεισωμικά νοσήματα
(Zellweger)

Έλλειψη βιοτινιδάσης

Σύνδρομο Menkes

Έλλειψη μεταφορέα γλυκόζης
(GLUT1)

Μιτοχονδριακά νοσήματα

Νεογνικοί σπασμοί

Μεταβολικά αίτια και βιταμινοεξαρτώμενες επιληψίες

Μη κετωτική υπεργλυκαιμία

Διαταραχές αμινοξέων

Έλλειψη molybdenum cofactor -
sulfite oxidase

Διαταραχές οργανικών οξέων

Έλλειψη πυριδοξίνης -
φωσφορικής πυριδοξάλης

Υπεροξεισωμικά νοσήματα
(Zellweger)

Έλλειψη βιοτινιδάσης

Σύνδρομο Menkes

Έλλειψη μεταφορέα γλυκόζης
(GLUT1)

Μιτοχονδριακά νοσήματα

Νεογνικοί σπασμοί

Μεταβολικά αίτια και βιταμινοεξαρτώμενες επιληψίες

Μη κετωτική υπεργλυκαιμία

Διαταραχές αμινοξέων

Έλλειψη molybdenum cofactor -
sulfite oxidase

Διαταραχές οργανικών οξέων

Έλλειψη πυριδοξίνης -
φωσφορικής πυριδοξάλης

Υπεροξεισωμικά νοσήματα
(Zellweger)

Έλλειψη βιοτινιδάσης

Σύνδρομο Menkes

Έλλειψη μεταφορέα γλυκόζης
(GLUT1)

Μιτοχονδριακά νοσήματα

Βιταμινοεξαρτώμενες επιληψίες

Θεραπευτικές δοκιμές

Ανθεκτικοί σπασμοί σε 1^{ης} γραμμής ΑΕΦ



Μεταβολικός έλεγχος



Πυριδοξίνη 100mg IV, μετά 30mg/kg/ημέρα PO



Εάν ανθεκτικοί μετά από 3 ημ, φυλινικό οξύ 3-5mg/kg/ημέρα PO
PLP 30-60mg/kg/ημέρα για 3 ημέρες



Εάν σταματήσουν, συνεχίζει θεραπεία μέχρι αποτελέσματα

Προσοχή σε άπνοια

Καλοήθης οικογενής νεογνική επιληψία (BFNE)

- *KCNQ2, KCNQ3*

- Σπασμοί στο τέλος της 1^{ης} εβδομάδας, υγιή νεογνά, θετικό οικογενειακό ιστορικό
- Κρίσεις υποχωρούν στον 1^ο χρόνο
- Μέτρια ΨΚΚ σε FU

- *SCN2A*

- ΑΕ
- Σπασμοί σε νεογνική ή βρεφική περίοδο
- Υποχωρούν στον 1^ο χρόνο

Αναπτυξιακές και επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες (DEEs)

- **ΕΙΕΕ (Ohtahara)**

- Τονικές κρίσεις, επιληπτικοί σπασμοί
- ΗΕΓ: burst suppression
- Δομικές ανωμαλίες, μεταβολικές διαταραχές

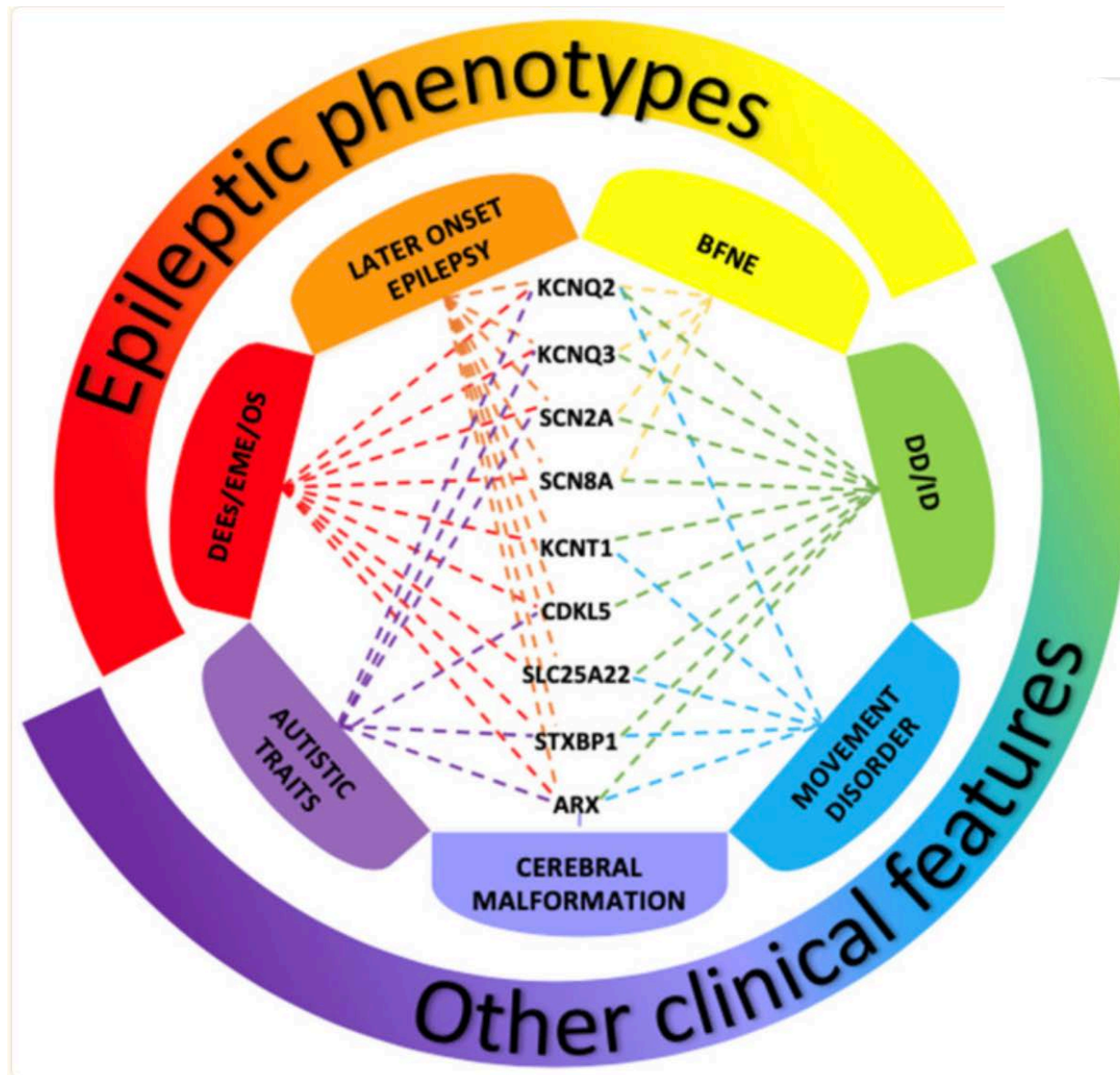
- **ΕΜΕ**

- Μυοκλονικές κρίσεις
- Συνήθως μεταβολικές διαταραχές

- **Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures (EIMFS)**

- Εστιακές ή τονικές κρίσεις
- Πολλαπλές εστίες σε ΗΕΓ
- Διαυλοπάθειες

Συχνότερα γενετικά αίτια νεογνικής επιληψίας



Νεογνικοί σπασμοί

Γενετικός έλεγχος

- Καρυότυπος
- CGH-array
- Γονιδιακός έλεγχος
 - ✓ στοχευμένος γονιδιακός έλεγχος
 - ✓ whole exome sequencing
 - ✓ whole genome sequencing

Θεραπεία

Σκοπός χρήσης ΑΕΦ σε νεογνικούς σπασμούς

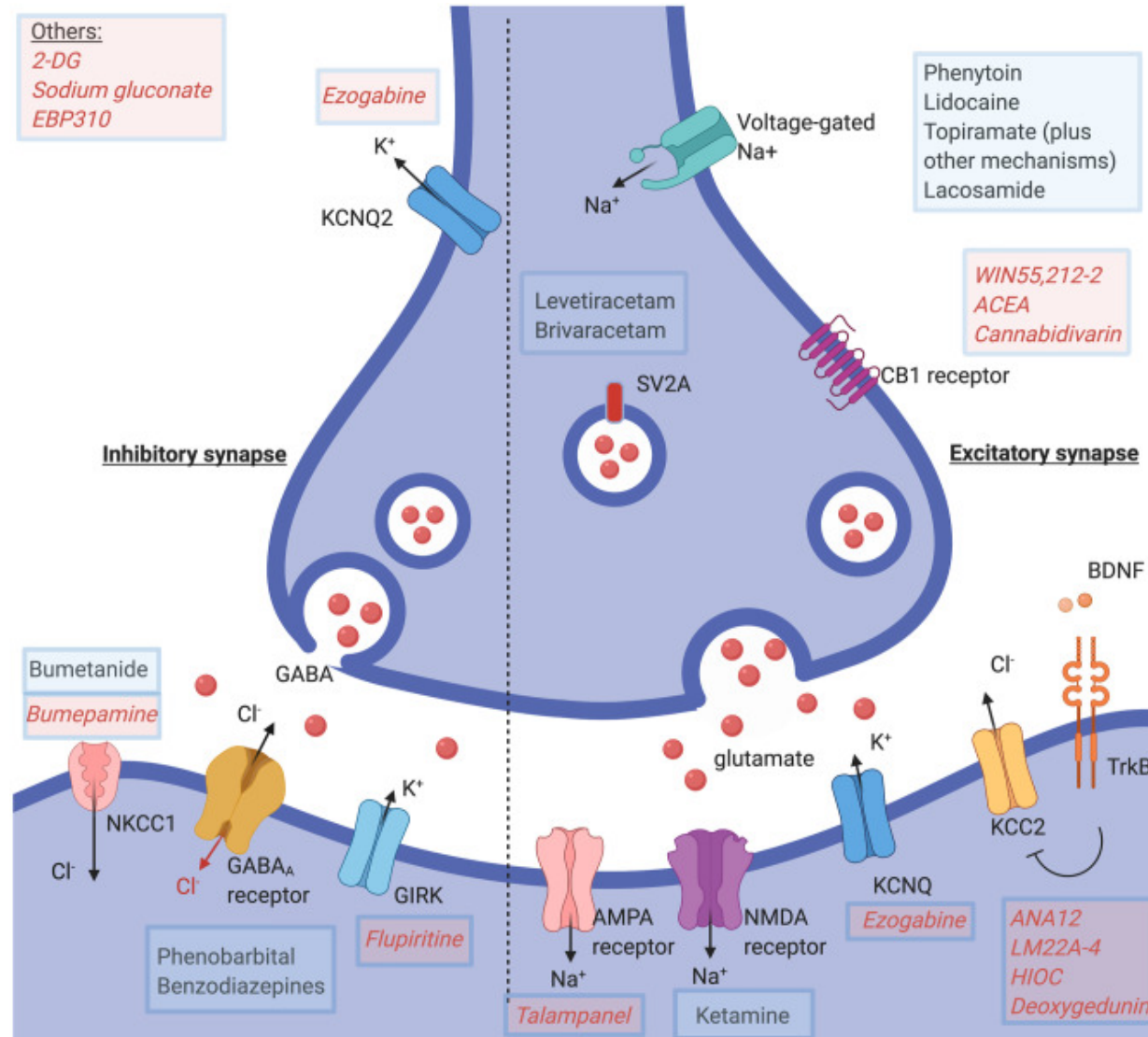
- Κλινική βελτίωση
- Πρόληψη περαιτέρω νευρολογικής βλάβης
- Πρόληψη νευροαναπτυξιακών καταλοίπων
- Μείωση κινδύνου για ανάπτυξη επιληψίας

ΑΕΦ και νεογνικοί σπασμοί

Οφέλη

- Άπνοια ή αιμοδυναμική αστάθεια
 - ✓ επείγουσα θεραπεία σπασμών
 - ✓ μείωση νοσηρότητας και θνητότητας
- Πρόληψη περαιτέρω βλάβης σε νεογνικό εγκέφαλο
 - ✓ σπασμοί επιδεινώνουν πρόγνωση ΥΙΕ ανεξάρτητα από βαρύτητά της
Glass, J Pediatr 2009 ; Miller Neurology 2002
 - ✓ πειραματικά δεδομένα *Silverstein, Pediatr Neurol 2008*
 - ✓ δύσκολες RCTs

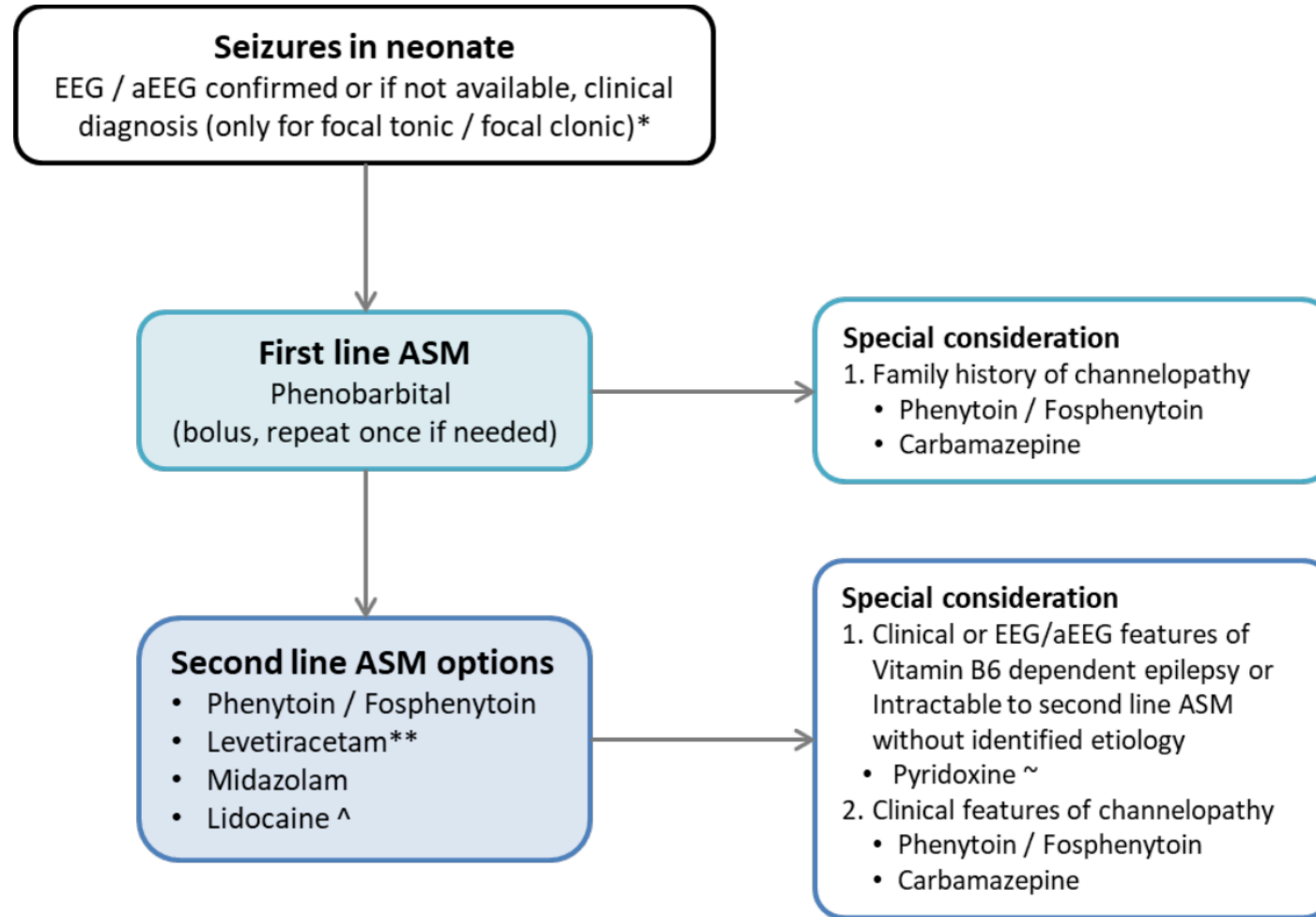
>50% νεογνών συνεχίζουν σπασμούς μετά την 1^η φόρτιση



ΑΕΦ και νεογνικοί σπασμοί Κίνδυνοι

- Δύσκολη φαρμακοκινητική
- Παρενέργειες στην οξεία φάση: υποτονία, νωθρότητα, σιτιστικές δυσκολίες
- Πειραματικά δεδομένα για νευροτοξικότητα ΑΕΦ

Figure 4: Suggested treatment pathway based on current evidence and expert recommendations. For doses and adverse events see Table 3.^{18,95}



Φαινοβαρβιτάλη

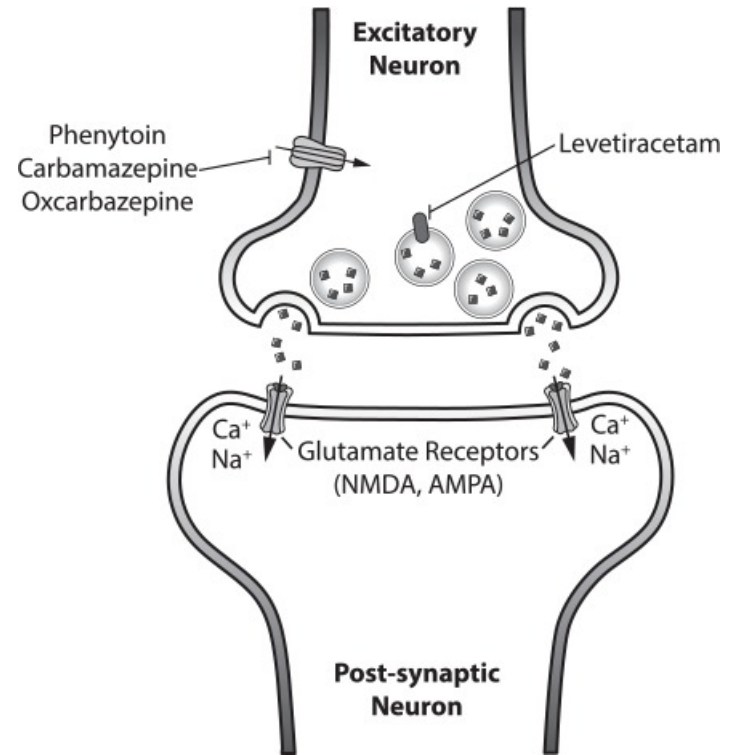
- Ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο
- Ισχυρά πειραματικά δεδομένα για νευροτοξικότητα (κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μετανάστευση, απόπτωση, συναπτογένεση, μυελίνωση) και νευροψυχιατρικά κατάλοιπα

Bittigau, Proc Natl Acad Sci 2002; Iconomidou, Epilepsy Res 2010; Forcelli, Epilepsia 2011

- Κάποιες ενδείξεις για νευροπροστατευτική δράση (μείωση νευρωνικού θανάτου στον ιππόκαμπο) *Quinlan, Sci Rep 2018*
- Οφέλη από θεραπεία σπασμών μεγαλύτερα

Λεβετιρασετάμη

- Αποτελεσματικό, ασφαλές, άριστη φαρμακοκινητική
- Εστιακές και γενικευμένες κρίσεις
- Θετικά αποτελέσματα για χρήση σε νεογνά
- Ενδοφλέβιο σκεύασμα
- Στην προηγούμενη 10ετία, χρήση αυξήθηκε από <math><10\%</math> σε 40%



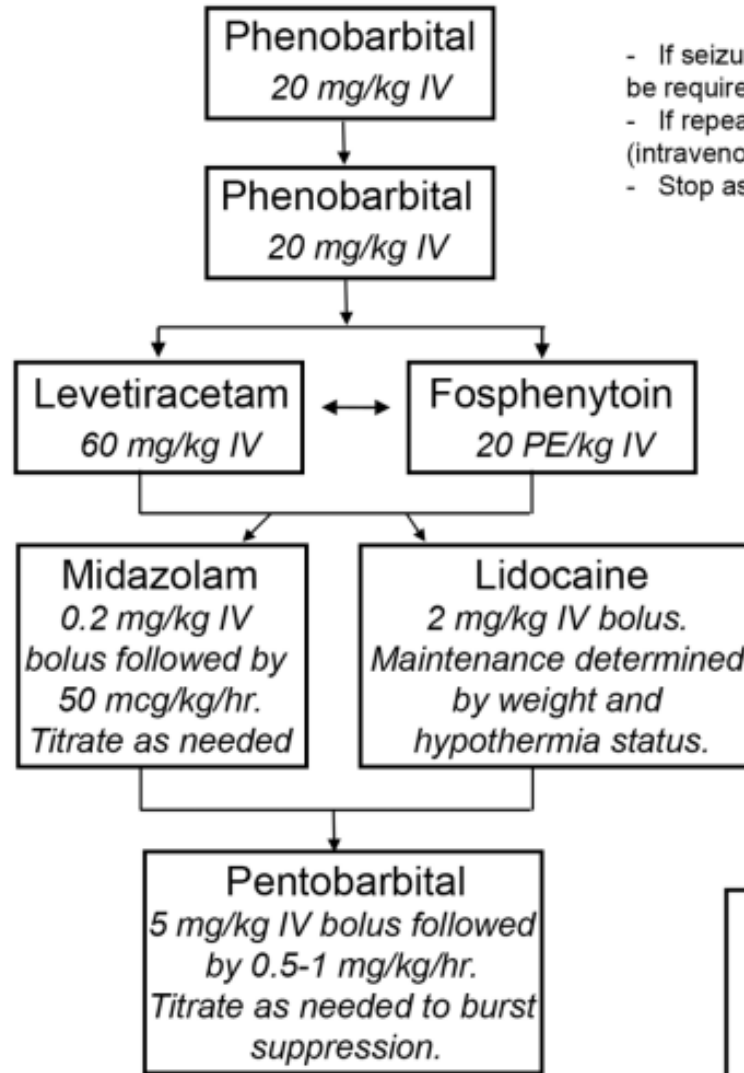
Epub 2020 May 8.

Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial

Cynthia Sharpe^{1 2}, Gail E Reiner², Suzanne L Davis¹, Mark Nespeca², Jeffrey J Gold², Maynard Rasmussen³, Rachel Kuperman⁴, Mary Jo Harbert⁵, David Michelson⁶, Priscilla Joe⁷, Sonya Wang², Neggy Rismanchi², Ngoc Minh Le⁸, Andrew Mower⁹, Jae Kim¹⁰, Malcolm R Battin¹¹, Brian Lane¹², Jose Honold¹², Ellen Knodel¹², Kathy Arnell⁸, Renee Bridge¹⁰, Lilly Lee¹³, Karin Ernstrom¹⁴, Rema Raman¹⁴, Richard H Haas¹⁵,
NEOLEV2 INVESTIGATORS

NEOLEV2 Trial

- Φαινοβαρβιτάλη πιο αποτελεσματική (80% vs 28%, 35% εάν +20mg/kg)
- Φαινοβαρβιτάλη περισσότερες παρενέργειες (υπόταση, καταστολή) αλλά αντιμετωπίσιμες σε MENN
- Λεβετιρασεταμη καλύτερη εάν λιγότερο συχνές κρίσεις αλλά < από φαινοβαρβιτάλη



- If seizures stop with 1-2 loads of phenobarbital, maintenance may not be required.
- If repeated doses required, consider maintenance of 5mg/kg/day (intravenous or enteral). Adjust per clinical response..
- Stop as soon as feasible or convert to another long term ASM.

- Levetiracetam may be preferred in patients with cardiovascular concerns, but comparative effectiveness data are not available.
- If maintenance is required, fosphenytoin (intravenous) or phenytoin (enteral), 5 mg/kg/day divided into 2-3 doses. Adjust per serum levels of free phenytoin to goal level of 1.5-2.5.
- Levetiracetam maintenance (intravenous or enteral) 40-80mg/kg/d divided into 2-3 doses

- Do not use lidocaine if patient has cardiac disorder or has received (fos)phenytoin due to risk of arrhythmia
- Lidocaine should not be used more than 48 hours
- Midazolam infusion will likely require an advanced airway

- Burst suppression should be maintained for at least 24 hours.
- Monitor for bradycardia, hypotension, paralytic ileus

Pyridoxine
100mg IV x 1.
30 mg/kg/day (max 200 mg/day) divided in 2 doses x 3 days.

- Consider pyridoxine trial for refractory status epilepticus or severely abnormal interictal EEG of unclear etiology.
- Administer first doses with careful cardiorespiratory monitoring.

Άλλα ΑΕΦ

Βουμετανίδη

Τοπιραμάτη

Μπριβαρασετάμη

SPONSORED DOCUMENT FROM

THE JOURNAL OF PEDIATRICS

ELSEVIER
FREE Full-Text Article

[J Pediatr.](#) 2022 Apr; 243: 61–68.e2.

PMCID: PMC9067353

doi: [10.1016/j.jpeds.2021.09.058](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.09.058)

PMID: [34626667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34626667/)

Neonatal Seizure Management: Is the Timing of Treatment Critical?

[Andreea M. Pavel](#), MD,^{1,2} [Janet M. Rennie](#), MD,³ [Linda S. de Vries](#), PhD,⁴ [Mats Blennow](#), PhD,^{5,6} [Adrienne Foran](#), MD,⁷ [Divyen K. Shah](#), MD,^{8,9} [Ronit M. Pressler](#), PhD,¹⁰ [Olga Kapellou](#), MD,¹¹ [Eugene M. Dempsey](#), MD,^{1,2} [Sean R. Mathieson](#), PhD,^{1,2} [Elena Pavlidis](#), MD,^{1,2} [Lauren C. Weeke](#), PhD,⁴ [Vicki Livingstone](#), PhD,^{1,2} [Deirdre M. Murray](#), PhD,^{1,2} [William P. Marnane](#), PhD,^{1,12} and [Geraldine B. Boylan](#), PhD^{1,2,*}

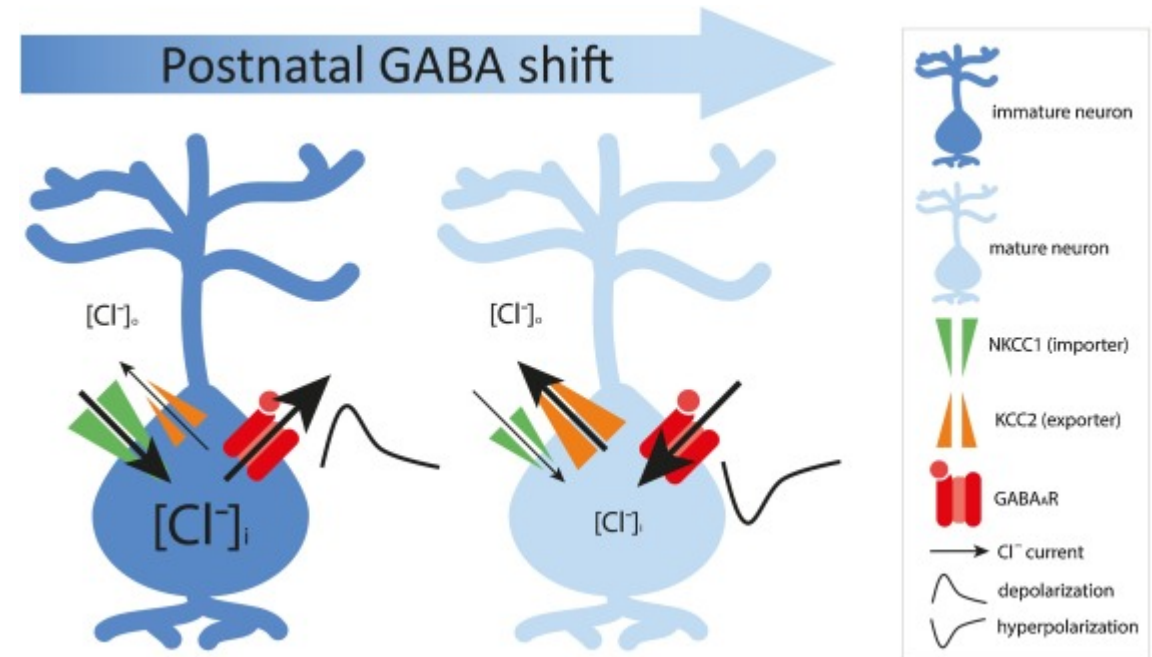
▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Διάρκεια Θεραπείας

- 85-90% νεογνικών σπασμών: οξέα συμπτωματικά αίτια
- Peak 24-48 ώρες ζωής, υφίενται τις επόμενες ημέρες
- 20% νεογνών επιληψία στη μετανεογνική ζωή - δεν επηρεάζεται από διάρκεια χορήγησης φαρμάκων
- WHO 2011: διακοπή min 72 ώρες από τελευταία κρίση εάν φυσιολογικό ΗΕΓ και N/E
- Παράγοντες κινδύνου: δυσκολία σε έλεγχο σπασμών, παθολογική MRI
- Περισσότερα νεογνά δεν χρειάζονται φάρμακα μετά την έξοδο από τη ΜΕΝΝ ή σε σύντομο FU

Προκλινικές μελέτες

- Φάρμακα που στοχεύουν σε διαύλους καλίου (K-channel openers)
- Flupiritine (μη οπιοειδές αναλγητικό), αποτελεσματικό σε πειραματικά μοντέλα, αποσύρθηκε λόγω ηπατικής βλάβης
- Retigabine/ezogabine, αποτελεσματικό σε πειραματικά μοντέλα, αποσύρθηκε λόγω παρενεργειών, σχεδιάζονται κλινικές μελέτες με νέα μορφή



Ziobro, Neurotherapeutics 2021;
Peerboom, Neurosci Biobehav Rev 2021

Γενετικές επιληψίες και εξατομικευμένη θεραπεία

Γενετικές νεογνικές επιληψίες με εξατομικευμένη θεραπεία

Genetic disorder	Current targeted treatments	Emerging treatments
Tuberous sclerosis complex (<i>TSC1/TSC2</i>)	Vigabatrin	Everolimus
mTOR-related structural epilepsies (<i>DEPDC5, TSC1, TSC2, AKT3, MTOR</i>)	Everolimus, consider early surgery for infants with structural seizure etiology	Rapamycin

Γενετικές νεογνικές επιληψίες με εξατομικευμένη θεραπεία

Genetic disorder	Current targeted treatments	Emerging treatments
Pyridoxine-dependent epilepsy (<i>ALDH7A1</i>)	Pyridoxine, lysine restriction, arginine	<i>ALDH7A1</i> directed antisense oligonucleotide (ASO); upstream reduction therapy
Cerebral folate transport deficiency (<i>FOLR1</i>)	Folinic acid	

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΕΠΙΛΗΨΙΕΣ ΜΕ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



THE LANCET



Volume 386, Issue 10007, 14–20 November 2015, Pages 1955–1963

Articles

Efficacy and safety of cyclic pyranopterin monophosphate substitution in severe molybdenum cofactor deficiency type A: a prospective cohort study

Dr Bernd C Schwahn MD^{a h †}  , Prof Francjan J Van Spronsen MD^{b †},
Abdel A Belaidi PhD^{c e}, Stephen Bowhay BSc^a, Prof John Christodoulou PhD^f,
Terry G Derks MD^b, Prof Julia B Hennermann MD^g, Elisabeth Jameson MBBCh^h,
Kai König MDⁱ, Tracy L McGregor MD^j, Esperanza Font-Montgomery MD^k,
José A Santamaria-Araujo PhD^l, Saikat Santra MBBCh^m, Mamta Vaidya MDⁿ,
Anne Vierzig MD^d, Evangeline Wassmer MD^m, Ilona Weis MD^o, Flora Y Wong PhD^p,
Alex Veldman MD^{l p †}, Prof Günter Schwarz PhD^{c l †}

Γενετικές νεογνικές επιληψίες με εξατομικευμένη θεραπεία

Genetic disorder	Current targeted treatments	Emerging treatments
<i>KCNQ2</i> -DEE	Phenytoin, carbamazepine	Ezogabine
<i>SCN1A</i> -DEE (with Thr226Met pathogenic variant)		Phenytoin, carbamazepine
<i>SCN2A</i>	Phenytoin, carbamazepine, lacosamide	
<i>KCNT1</i>	Quinidine	Bepridil

Πρόγνωση

Νεογενικοί σπασμοί Πρόγνωση

- Συνάρτηση υποκείμενης αιτίας
- Επιδείνωση πρόγνωσης από σπασμούς

Νεογνικοί σπασμοί

Νευροαναπτυξιακή πρόγνωση

Δυσμενής πρόγνωση

Βαρειά ΥΙΕ

Βαρειά ΙVΗ σε πρόωρα

Παρατεταμένη υπογλυκαιμία

Μηνιγγίτιδα/εγκεφαλίτιδα

Δομικές ανωμαλίες ΚΝΣ

Μεταβολικά νοσήματα

Επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες

Καλή πρόγνωση

Ισχαιμικά επεισόδια

Υπαραχνοειδής αιμορραγία

Παροδικές μεταβολικές

διαταραχές

Νεογνικοί σπασμοί

Νευροαναπτυξιακή πρόγνωση

Εγκεφαλική παράλυση	10% <i>Holden, Pediatrics 1989</i> 25% (17% ΤΜ, 53% πρόωρα) <i>Ronen, Neurology 2007</i>
Νοητική υστέρηση	20% 30-40% σε ΜΕΝΝ <i>Scher, Pediatrics 1993</i>
Επιληψία	18-25% <i>Pisani, EJPN 2015</i>

Νεογνικοί σπασμοί Θνητότητα

- 7-16% (↓ από 40% στις δεκαετίες 1950-60)
- Βαρειά ΥΙΕ, μεταβολικά νοσήματα
- Υψηλότερη σε πρόωρα νεογνά
- Υψηλότερη σε μελέτες από MENN

Uria-Avellanal C, Semin Fetal Neonatal Med 2013; Pisani, Neuropediatrics 2016

Συμπεράσματα

- Νεογνικοί σπασμοί αρκετά συχνοί, σύμπτωμα οξείας βλάβης ΚΝΣ
- Σημασία ηλεκτρογραφικών σπασμών
- Πρόγνωση εξαρτάται από αιτία
- Φαινοβαρβιτάλη παραμένει πρώτη επιλογή
- Προσοχή σε διάρκεια Θεραπείας
- Ανάγκη βελτίωση διαγνωστικών μέσων και εξατομικευμένων Θεραπειών