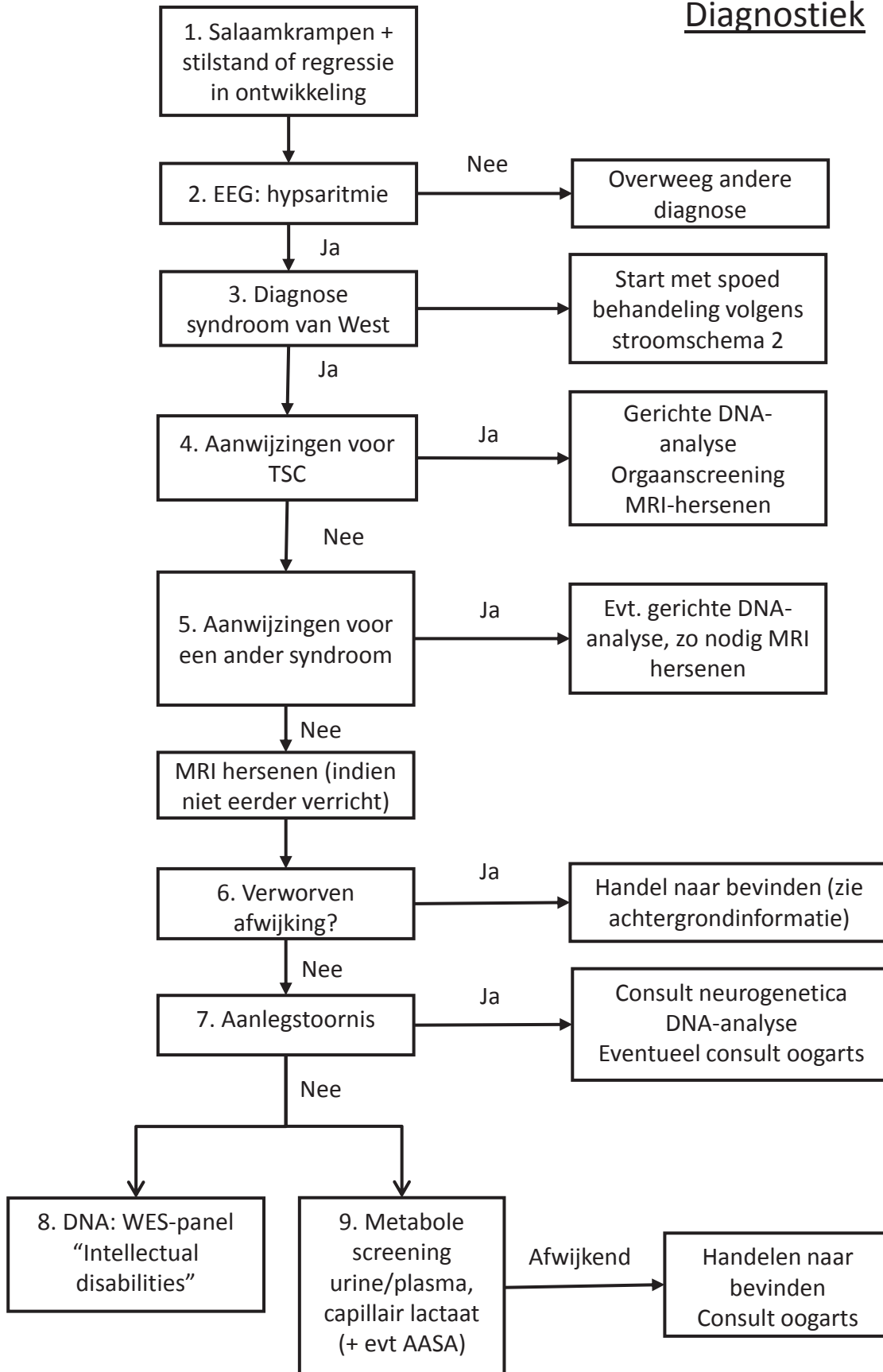
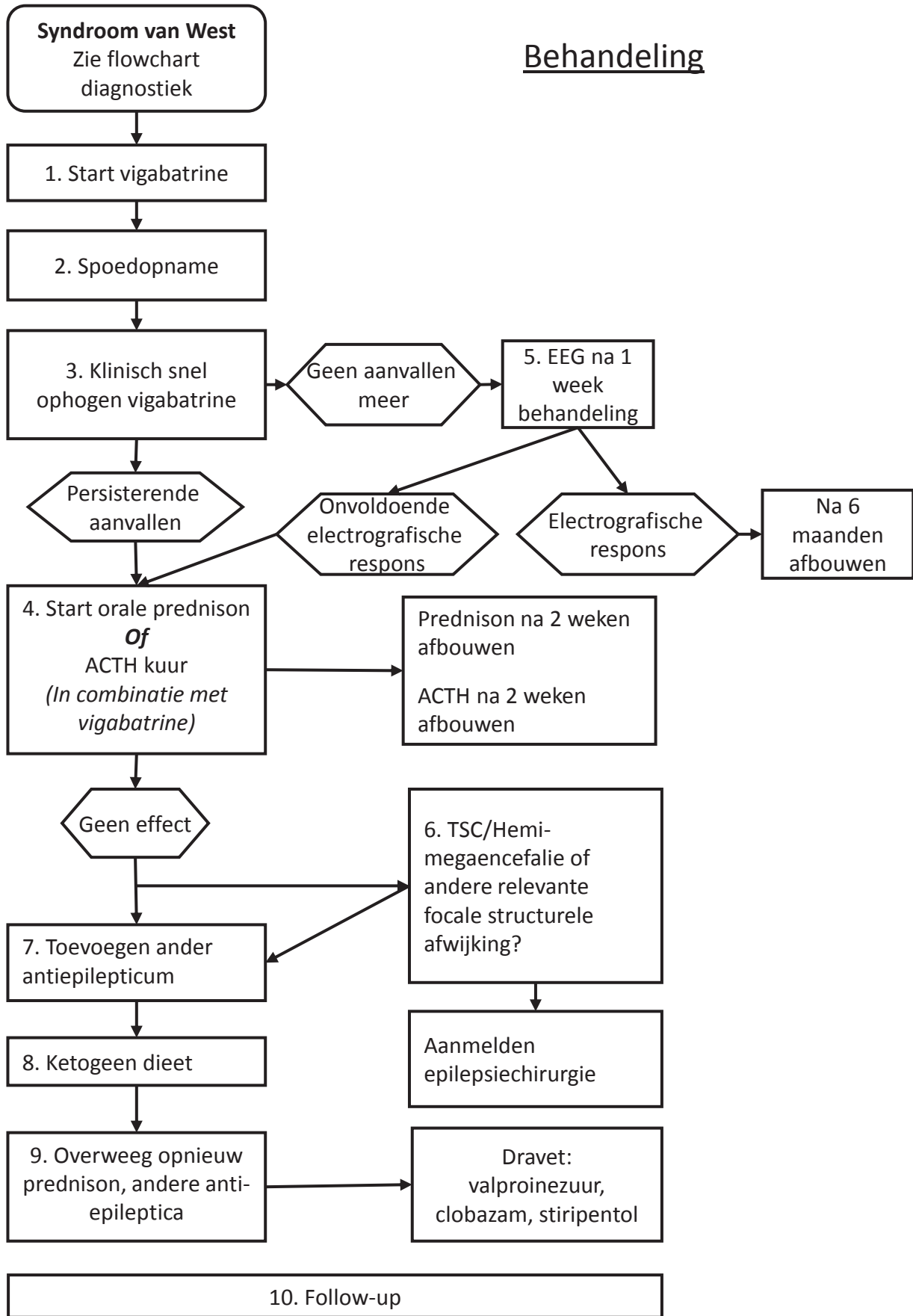


Diagnostiek

1^e Week



Bij verdenking mitochondriële aandoening nooit valproïnezuur geven!

Richtlijn diagnostiek en behandeling syndroom van West

Erasmus MC

Auteurs:

Versie jul 2019

Afdeling neurologie: Thijs van der Vaart, Sarita van den Berg, Coriene Catsman, Marie-Claire de Wit

Afdeling kindergeneeskunde: Karen de Heus-Bindels

Afdeling klinische genetica: Grazia Mancini

Versie 23-juli-2011

Afdeling neurologie: Inger de Ridder, Coriene Catsman

Kindergeneeskunde: Karen de Heus-Bindels

Inhoud:

- **Flowchart diagnostiek**
- **Flowchart behandeling en follow-up**
- **Toelichting flowchart diagnostiek**
- **Toelichting flowchart behandeling en follow-up**

Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aansvarde zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor aandacht op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

Toelichting flowchart 1: Diagnostiek syndroom van West

1. Salaamkrampen en stilstand of regressie in de ontwikkeling

Salaamkrampen zijn symmetrische flexie, extensie of gemengde spasmen van romp en ledematen, welke tot 5 seconden aanhouden en vaak in clusters voorkomen, bij voorkeur tijdens het wakker worden of vlak daarna. Er kunnen ook autonome stoornissen optreden als ademhalingsdepressies. Veel kinderen raken van streek en gaan huilen. Focale kenmerken als het verstijven van een arm kunnen ook voorkomen [1]. Daarnaast wordt een stilstand of regressie in de ontwikkeling gezien. Wanneer er een verdenking is op het syndroom van West dient het EEG en verdere diagnostiek met voorrang te worden uitgevoerd.

2. Hypsaritmie op het EEG:

- Chaotisch, asynchroon, hoog gevolteerd achtergrondpatroon ($>400\mu V$)
- Electro-decrementies
- Epileptische ontladingen, die multifocaal voorkomen en soms generaliseren

Het patroon van hypsaritmie wordt meestal gezien tijdens non-REM periodes in de slaap en bij het ontwaken [1]. Een EEG met voldoende slaap is dus van belang.

Bij een modified hypsaritmie wordt nog niet voldaan aan de EEG criteria voor het syndroom van West, maar is het wel zeer waarschijnlijk dat het beeld zich ontwikkelt tot een syndroom van West. Het is daarom zinvol om niet te wachten tot het zover is, maar volgens het schema te starten met behandeling en diagnostiek.

3. De diagnostische criteria voor het stellen van de diagnose syndroom van West zijn [2]:

- Salaamkrampen
- Stilstand of regressie in de ontwikkeling
- Hypsaritmie op het EEG

4. Aanwijzingen voor Tubereuze Slerose Complex (TSC) op prenatale echo of bij het lichamelijk onderzoek kunnen bestaan uit :

- Prenatale echo bij 20 weken: cardiale rhabdomyomen en/ of tubers in brein
- Hypomelanotische plekken, gemakkelijker zichtbaar met UV licht (Woods-lamp)
- Cardiale rhabdomyomen bij echo cor
- Vuil bruine vlekken (peau chagrin) [3]

Bij atypische huidafwijkingen of onzekerheid over de diagnose kan een consult dermatologie worden overwogen.

5. Aanwijzingen voor een ander syndroom

Een overzicht van mogelijke oorzaken van syndroom van West is te lezen in de achtergrondinformatie. Klinische kenmerken van enkele syndromen staan in onderstaande tabel:

Syndroom	Kenmerken
Down syndroom [4]	Genetische afwijking: trisomie 21 Upslant van de ogen Epicanthusplooi Vlakke neusbrug Verfrommelde, laagstaande oren Korte nek Kleine, brede handen Sandal gap deformity (ruimte tussen 1 ^e en 2 ^e teen) Hyperlaxiteit gewrichten
Rett syndroom [5, 6]	Genetische afwijkingen: CDKL5/ MECP2 Komt vrijwel alleen voor bij meisjes met als meest prominente klinische kenmerken bij kinderen onder het eerste levensjaar: Regressie, contact verlies, stereotiepe handbewegingen, afbuigende schedelgroei, afwijkend chaotisch ademhalingspatroon (vaak ook apneu's)
Dravet syndroom [7]	Genetische afwijking: SCN1A Recidiverende status epilepticus bij koorts (soms focaal) met postictale passagère paresen, ataxie, vertraagde psychomotore ontwikkeling. Syndroom van West kan bij deze kinderen voorkomen maar vaak hebben ze dan al eerder een aantal malen een status epilepticus gehad bij koorts.
Angelman syndroom [8]	Genetische afwijking: UBE3A Afbuigende schedelgroei Ataxie Hypotonie Afwezige spraak Afwijkende vorm mandibula, brede mond Vaak open mond met zichtbare tong Vrolijk, lacht veel

Epilepsie, female-restricted with mental retardation (EFMR) [9]	Genetische afwijking: PCDH19 Komt alleen voor bij meisjes en bij jongens met een mozaïcisme Hypotonie en ataxie Achterblijvende taalontwikkeling Autistische kenmerken
Miller Dieker syndroom [10, 11]	Genetische afwijking: oa. LIS1 Lissencephalie Microcefalie

	Prominent voorhoofd Brede neusbrug Laagstaande oren Sacrale dimpel Hypotonie Globale ontwikkelingsachterstand
Syndroom van Aicardi [12]	Komt alleen voor bij meisjes Agenesie van het corpus callosum Chorioretinale afwijkingen
Pyridoxine afhankelijke epilepsie [13]	Refractaire neonatale aanvallen die stoppen na toediening van pyridoxine. West syndroom evolueert in deze situatie uit een therapie resistente neonatale epilepsie

6. Verworven afwijkingen op MRI-scan

Een MRI-scan van de hersenen wordt zo snel mogelijk gemaakt, maar toch minstens binnen 1,5 week. Indien er om andere reden eerder al een MRI scan van de hersenen was gemaakt, dan kan deze natuurlijk ook gebruikt worden.

Indien er in dit stadium al redenen zijn om aan een metabole aandoening te denken kan eventueel aanvullend een MR-spectrumscoapie worden verricht [14]. In de praktijk zal dit niet vaak het geval zijn.

Hierbij kan gedacht worden aan [15]:

- Tekenen van perinatale asfyxie (oa. verbreding van de laterale ventrikels op basis van weefselverlies, periventriculaire leucomalacie)
- Congenitaal/ neonataal infarct, ischemie of bloedingen
- Congenitale/neonatale infecties (mn CMV): ventriculomegalie, migratiestoornissen (polymicrogyrie), hippocampus dysplasie, witte stof afwijkingen, mn in de temporaal en parietaal kwabben, periventriculaire cysten/verkalkingen en cerebellaire hypoplasie
- Congenitaal ruimte innemend proces

7. Aanlegstoornissen op MRI

Te denken valt aan [2]:

- Hemimegalencephalie
- Lissencephalie
- Pachygyrie
- Polymicrogyrie
- Simplified gyral pattern
- Corticale dysplasie
- Corpus callosum agenesie
- Periventriculaire nodulaire heterotopien
- Pontocerebellaire hypoplasie

Bij aanlegstoornissen is overleg met de neurogenetica-groep (Marie-Claire de Wit, kinderneuroloog, Grazia Mancini, klinisch geneticus / Alice Brooks, klinisch geneticus)

Richtlijn diagnostiek en behandeling syndroom van West

Versie jul 2019 – houdbaar tot 2024

aangewezen. Een consult bij de oogarts is van belang om specifieke oogheelkundige tekenen van aanlegstoornissen te onderscheiden.

8. DNA: WES-panel “Intellectual Disabilities”

Indien bovenstaande flowchart geen diagnose heeft opgeleverd kan een Whole-Exome-Sequencing-panel “Intellectual disabilities” worden aangevraagd. Dit panel bevat alle bekende epilepsiegenen en bovendien extra geassocieerde genen voor ontwikkelingsstoornissen. Praktisch voordeel is dat dit panel in het Erasmus MC plaatsvindt, waardoor later sneller overleg mogelijk is. De afspraak is gemaakt dat niet eerst een consult van de klinisch geneticus noodzakelijk is. Bij twijfel over uiterlijke kenmerken is dit mogelijk wel zinnig.

9. Metabole screening urine/plasma

Een screening op metabole afwijkingen middels urine en plasma kan tijdens de opname vast worden ingezet, inclusief een capillair lactaat en een AASA screening voor pyridoxine afhankelijke epilepsie indien er nog geen goede respons is op therapie. De bloedafname hiervoor kan al direct na opname gecombineerd worden met de bloedafname voorafgaand aan starten hormoonkuur.

Uit ervaring, ook internationaal, blijkt dat er nauwelijks diagnostische opbrengst is van een lumbaalpunctie voor bijvoorbeeld GLUT-1 deficiëntie [16, 17] . Vandaar dat we dit niet meer als standaard in de richtlijn hebben opgenomen.

Bij afwijkende metabole screening is tevens een consult van de oogarts van belang.

Toelichting Stroomschema 2: behandeling en follow-up:

1. Start vigabatrine

Zodra de diagnose syndroom van West rond is kan worden gestart met vigabatrine 50 mg/kg/dag in 2 doses. (Bewijsklasse 2) [18]

Poliklinisch ophoogschema vigabatrine (indien opname niet direct lukt):

Dag 1-3 50 mg/kg/dag in 2 doses

Dag 4-6 100 mg/kg/dag in 2 doses

Dag 7 en verder: 150 mg/kg/dag in 2 doses

Bijwerkingen:

Zeer vaak (>10%):

- Slaperigheid, moeheid; het sederend effect neemt af in de loop van de therapie
- Opwinding en excitatie
- Asymptomatische gezichtsvelddefecten

Vaak (1-10%):

- Hoofdpijn
- Gewichtstoename
- Tremoren
- Irritatie
- Misselijkheid
- Nystagmus

2. Spoedopname

De afspraak is gemaakt om kinderen met West syndroom binnen 2 dagen op te nemen voor klinisch snel ophogen van vigabatrine en eventueel start hormoontherapie. Tevens kan de diagnostiek naar een onderliggende oorzaak daarmee versneld worden.

3. Klinisch snel ophogen van vigabatrine

Klinisch kan er met 50 mg/kg/dag worden opgehoogd.

Bijvoorbeeld bij volledig klinisch schema:

Dag 1 50 mg/kg/dag in 2 doses

Dag 2 100 mg/kg/dag in 2 doses

Dag 3 150 mg/kg/dag in 2 doses

4. Start hormoontherapie

Indien na een volledige dag op 150 mg/kg vigabatrine nog geen remissie van de aanvallen is bereikt, dan wordt gestart met hormoontherapie. Ook hierbij geldt dat een week na start van de eerste behandeling een EEG wordt herhaald en hierna wekelijks in de eerste 3 weken. (bewijsklasse 2) Er kan hierbij

gekozen worden voor intramusculaire injecties met tetracosactide (ACTH-kuur) of voor orale prednison. Er is geen bewijs voor superioriteit van een van beide keuzes. [18, 19]

Intern hebben we voorkeur voor ACTH bij kinderen onder de 6 maanden en een volledig syndroom van West en voorkeur voor prednison bij oudere kinderen. Dit heeft te maken met het bijwerkingen profiel van met name zeer hoge dosis orale prednison, waarbij jongere kinderen hier nog meer last van kunnen hebben. Er kan in individuele gevallen, tevens in overleg met de ouders, een andere keuze worden gemaakt.

Doseringen hormoontherapie:

Prednison (ICISS-protocol):

4dd 10 mg orale prednison voor 2 weken. Indien na 7 dagen nog spasmen dan naar 3dd 20 mg.

Na 2 weken prednison afbouwen met 10 mg per 5 dagen, of indien op 3dd 20 mg dan eerst 4dd 10mg, na 5 dagen 2dd 10 mg, na 5 dagen weer 10. Dit resulteert in na 29 dagen gestaaakte prednison.

Tetracosactide

Contra-indicaties

Week	Dosering
Week 1 en 2*	1 maal daags 0.5 mg IM
Week 3	1x per 2 dagen 0.5 mg IM
Week 4	2x per week 0.5 mg IM
Week5	1 x per week 0.5 mg IM

* bij onvoldoende respons een week verlengen

Contraindicaties voor ACTH-kuur of hoge dosis prednison:

- Koorts ten tijde van de geplande start van de kuur
- Reeds bekende afweerstoornis
- Cor vitium met volume overbelasting of hypertrofische cardiomyopathie
- Nierinsufficiëntie

Voorafgaand en tijdens hoge dosis hormoontherapie zijn bepaalde controles en voorzorgen noodzakelijk.

- Tijdens de kuur en het afbouwen wordt esomeprazol voorgeschreven (< 1 jaar en \geq 5 kg: 5 mg/dag in 1 dosis. 1 jaar tot 12 jaar en \geq 10 kg: 10 mg/dag in 1 dosis). Dit ter voorkoming van ulcus pepticum. Dit kan gestopt worden zodra de hormoonkuur gestopt is.
- Let erop dat kinderen hun aanbevolen vitamine-D suppletie krijgen.

Voor het starten van de kuur:

- EEG
- Lengte, gewicht, schedelomtrek en bloeddruk
- Urine stick op glucose, nitriet, leukocyten

- ECG -> bij linkerventrikel hypertrofie wordt laagdrempelig een echo cor gevraagd i.v.m. de contraindicatie zoals hierboven.
- Bloedonderzoek: bloedbeeld, natrium, kalium, kreatinine, ureum, leukocyten differentiatie, CRP
- Bij aanwijzingen voor infectie dient de kuur te worden uitgesteld totdat deze adequaat is behandeld.
- Bij ACTH: voorschrijven zo nodig anafylaxie-medicatie:
 - o Clemastine 0.05 mg/kg i.v. (max 2 mg), eventueel i.m. bij ontbreken i.v. toegang.
 - o Bij < 25 kg: adrenaline 0.15 mg eenmalig intramusculair (bijv. via de Epipen)

Zie ook het Erasmus MC-brede protocol "anafylaxie" op het KMS.

Tijdens de kuur:

- Verpleging in box met videobewaking ten behoeve van het observeren van salaamkrampen
- Dagelijks temperatuur en 3x per dag bloeddruk in de 1^e week , daarna 1x per dag.
- Dagelijks urine dipstick op glucose gedurende opname, daarna wekelijks op de poli. Instrueer ouders contact op te nemen indien kind zeer dorstig is.
- 3x per week gewicht gedurende opname, daarna wekelijks op de poli.
- Alleen bij ACTH: wekelijks natrium, kalium, glucose
- Wekelijks urine AO op nitriet, leuko's en glucose
- ECG herhalen indien er hypertensie optreedt
- Voor ontslag en aan het einde van kuur: lengte, gewicht en bloeddruk.
- Bij hevige gewichtstoename onder prednison of ACTH kan de diëtiste in consult worden gevraagd.

Beleid bij afwijkende controles of bijwerkingen

Lokale reactie / veiligheid

De injecties kunnen lokale irritatie geven. Met de verpleging wordt een injectieschema afgesproken waarin de prikken steeds op een andere plaats worden gegeven. De injecties worden gegeven in onderzoekkamer. Eigen kamer/bed dient een veilige plek te blijven. Bij lokale irritatie mag paracetamol gegeven worden.

Cardiovasculaire problemen en elektrolytstoornissen

ACTH leidt tot vocht- en natriumretentie. Dit kan zich uiten in oedeem, gewichtstoename en hypertensie. Hypertensie wordt gedefinieerd als een bloeddruk boven de p95. Deze is afhankelijk van de leeftijd (zie ook tabellen in achtergrondinformatie). Grofweg kan een bloeddruk van boven de 100/55 mm Hg gezien worden als hypertensie. Deze kan worden behandeld met hydrochloorthiazide in een dosering van 1-3 mg/kg/dag in 2 doses. Wanneer de bloeddruk hiermee niet verbetert, overleggen met de kinderarts. Naast natriumretentie kunnen kaliumverlies, hypokaliëemische alkalose en verhoogde calciumuitscheiding optreden [20]. ACTH leidt tevens tot het ontwikkelen van hypertrofische cardiomyopathie. Dit leidt echter zelden tot ventriculaire outflow obstructie en is reversibel na staken ACTH [21-23].

Infecties en vaccinaties

De kans op infecties als gevolg van immuunsuppressie is verhoogd tijdens zowel de ACTH-kuur als de prednisonkuur en infecties kunnen gemaskeerd verlopen. Bij koorts, niet lekker zijn etc vraag laagdrempelig een consult kinderarts voor lichamelijk en aanvullend onderzoek en zo nodig behandeling.

In een studie in 2009 bleek het aantal lymfocyten, vooral de T-celpopulaties, 3 maanden na ACTH nog fors verlaagd en na 6 en 12 maand nog niet op oude waardes, maar wel weer binnen normale range [24]. Advies om deze reden is om vaccinaties minimaal 6 maanden uit te stellen. Vooral levend virus vaccinaties (BMR) zijn een risico.

Hormonale en metabole effecten

Er kunnen naast de al eerder genoemde electrolytstoornissen andere metabole stoornissen voorkomen, gebaseerd op het effect van hypercortisolisme, zoals Cushingoid gelaat, lengtegroeiremming en gewichtstoename door vochtretentie en veranderde lichaamssamenstelling. Een veel voorkomend effect is glucosurie en eventueel ook optreden van hyperglycaemie. Om deze reden wordt wekelijks de glucose gecontroleerd in bloed en urine. Hyperglycemie en –glucosurie is meestal van voorbijgaande aard, d.w.z. verdwijnt snel na staken ACTH. Indien te hoge waarden en/ of tekenen van keto-acidose, graag overleggen met de kinderarts over het eventueel tijdelijk starten van insuline.

Overige bijwerkingen

De meeste bijwerkingen zijn mild en reversibel na staken van de ACTH of de prednison. De meest voorkomende zijn acne, hypopigmentatie, hirsutisme, leververvetting, visusstoornissen, prikkelbaarheid, slaapstoornissen, cerebrale atrofie met risico op subduraal hematoom en osteoporose.

5. EEG na 1 week behandeling

Het effect wordt bepaald op basis van de kliniek (aanvallen) en tevens op de electrografische respons. Let hierbij op dat het EEG wat kan achterlopen op de verbetering van de aanvallen. Het doel is om de patiënt vrij te krijgen van klinische aanvallen met een redelijke verbetering van het EEG. Indien de EEG-afwijkingen persisteren na een week vigabatrine met klinische respons kan alsnog besloten worden tot het starten van hormoontherapie.

6. Epilepsiechirurgie

Indien de diagnose TSC gesteld is en/of er sprake is van hemimegencephalie of een andere focale migratiestoornis of structurele afwijking die de bron is van de epileptische activiteit, kan een operatieve behandeling overwogen worden. Meldt de patiënt ter beoordeling aan bij de kinderepilepsie chirurgie werkgroep in Wilhelmina kindziekenhuis in Utrecht. Dit is vaak een langdurige procedure. In de tussentijd wordt geprobeerd zo goed mogelijk medicamenteus te behandelen. Ook kan overwogen worden een ketogeen dieet te starten.

7. Toevoegen andere anti-epileptica

Indien tijdens de opname geen effect wordt gezien van de hormoontherapie, kunnen andere anti-epileptica worden toegevoegd. De keuze om een middel toe te voegen is afhankelijk van de heftigheid, duur en frequentie van de aanvallen. Toevoegen kan op ieder moment, dus ook in de eerste week van opname wanneer er geen direct effect is, om deze periode draaglijk te maken.

De volgende anti-epileptica kunnen worden toegevoegd [18, 25]:

- Topiramaat (Topamax), (bewijsklasse 2) starten met 4 mg/kg/dag in 2 doses, evt/ ophogen tot 10 mg/kg/dag. Bij geen effect weer afbouwen.

- Valproïnezuur (Depakine), (bewijsklasse 3), starten met 20mg/kg/dag in 2 doses, ophogen tot 40 mg/kg/dag. Bij geen effect dient het weer afgebouwd te worden.

CAVE: geen valproïnezuur bij verdenking mitochondriële ziekte!!

- Diazepine (bewijsklasse 3/ off-label). CAVE toename bronchorhoea en sialorrhoea. In het Sophia wordt vaak gekozen voor clobazam 0,25 mg/kg/dag in 1 dosis, zo nodig ophogen tot maximaal 1 mg/kg/dag in 1-3 doses.

- Levetiracetam (Keppra), (bewijsklasse 3), starten met 20mg/kg/dag in 2 doses, ophogen tot 40 mg/kg/dag. Bij geen effect in 1 a 2 weken dient het weer afgebouwd te worden.

8. Ketogeen dieet [18, 25]

Het ketogeen dieet lijkt een goede optie te zijn bij het syndroom van West. Dit kan echter pas worden gestart na het afbouwen van de prednison. Dit geeft de mogelijkheid om eerst nog anti-epileptica zoals onder punt 7 te proberen. De voorbereidingen en planning van het ketogeen dieet kunnen wel vast plaatsvinden (zie werkwijze ketogeen dieet).

9. Overweeg opnieuw prednison, andere anti-epileptica.

Wetenschappelijk bewijs ontbreekt over hoe verder te behandelen. Overwogen kan worden opnieuw prednison te geven, of andere antiepileptica zoals vermeld in de achtergrondinformatie.

10. Follow-up

Een follow-up plan wordt aangepast aan de individuele patiënt.

EEG's

Over het algemeen zal er sprake zijn van wekelijkse EEG's in week 0, 1, 2 en 3 van de behandeling. Follow-up hierna hangt af van de patiënt, maar sowieso na 6 maanden een EEG en controle, mede i.v.m. de beslissing tot het staken van de vigabatrine.

Hydrocortison/prednison stress schema

Tijdelijke bijnierschorsinsufficiëntie is een mogelijke bijwerking van zowel ACTH-kuur als van de hoge dosis prednison. Daarom is het van belang om suppletie voor hand te hebben voor het geval van stress-situaties (met name ziekte, operatie, trauma). Hiervoor volgen we de concept-richtlijn van de NVK "afbouwen glucocorticoïden bij kinderen" [26]). We geven patiënten een stressschema hydrocortison of prednison mee (zie hieronder). Het stress schema gaat in zodra er niet meer dagelijks ACTH wordt gegeven (week 3) of zodra de dagelijkse prednison gestopt wordt.

Richtlijn diagnostiek en behandeling syndroom van West

Versie jul 2019 – houdbaar tot 2024

Na 3 maanden wordt een lage dosis-ACTH-test uitgevoerd. Indien er onvoldoende cortisol-respons is wordt het stress-schema voortgezet en na 3 maanden herhaald.

Dit gaat via de dagverpleging; aanvraag is fysiologisch dosis Synacthen test. Er wordt 0,58 mcg/m² ACTH IV toegediend, erna wordt de cortisolproductie gemeten na 10, 20, 30 en 60 minuten. Deze is adequaat indien de oploop cortisol ≥ 500 nmol/L.

De doseringen van de stress-schema's zijn als volgt:

Stress factoren	Medicatie na ACTH	Medicatie na prednison
Matige stress Milde griep, infectie, temp 38 tot 39,5 gr Celsius Vaccinatie, verdoving (tandarts), ingreep onder sedatie, extreme lichamelijke inspanning, psychische stress (toernooi, toets)	30 mg/m ² /dag hydrocortison in 4 doses oraal	10 mg/m ² /dag prednison in 3 doses oraal
Ernstige stress Temp >39,5 gr Celsius Braken/diarree (eventueel intramusculair) Ernstig ziek, trauma Operatie	50 mg/m ² /dag hydrocortison in 4 doses oraal	15 mg/m ² /dag prednison in 3 doses oraal

Achtergrondinformatie

(a) Klinisch beeld

Het syndroom van West presenteert zich meestal vanaf de leeftijd van ongeveer 3 tot 10 maanden. Het begint met salaamkrampen: korte flexie, extensie of gemengde spasmen van romp en ledematen, welke vaak in cluster voorkomen en bij voorkeur tijdens het wakker worden of vlak daarna. Er kunnen ook autonome stoornissen optreden als ademhalingdepressies. Veel kinderen raken van streek en gaan huilen. Focale kenmerken als het verstijven van een arm kunnen ook voorkomen. Verder valt een stilstand of regressie in de ontwikkeling op. De salaamkrampen verdwijnen vrijwel altijd na verloop van tijd, waarna vaak een refractaire epilepsie overblijft. 15-20% van de kinderen ontwikkelt het syndroom van Lennox-Gastaut. Het syndroom van West wordt bij 1 op 2000-4000 kinderen gediagnosticeerd [2].

(b) Diagnostische criteria

- o salaamkrampen
- o regressie of stilstand in ontwikkeling
- o hypsaritmie op EEG

(c) Aanvullend onderzoek

EEG

De diagnose wordt bevestigd middels EEG onderzoek. Het klassieke patroon dat gezien wordt is een hypsaritmie. Dit bestaat uit een hoog gevolteerd chaotisch en asynchroon achtergrondpatroon, electro-decrementies en frequente multifocale soms gegeneraliseerde epileptische ontladingen. Het patroon van hypsaritmie wordt meestal gezien tijdens non-REM periodes in de slaap en bij het ontwaken.

MRI hersenen

In de recente Amerikaanse serie tussen 2012 en 2014 werd van de 249 patiënten met syndroom van West waarbij een MRI scan werd verricht bij 109 een verklarende afwijking gevonden (44%) [16]. Omdat verdere diagnostiek kan afhangen van de uitslag, is het streven om de MRI hersenen zo snel mogelijk klinisch te maken, streeftijd binnen een week.

WES-panel Intellectual disabilities

Indien bij lichamelijk onderzoek en op de MRI hersenen geen richtinggevende afwijkingen worden gevonden kan een WES-panel worden ingezet naar een onderliggende genetische afwijking. In het Erasmus MC wordt ervoor gekozen om in dit geval panel “Intellectual disabilities” aan te vragen. Hierin zijn vrijwel alle epilepsie-genen opgenomen, aangevuld met andere oorzaken voor ontwikkelingsproblemen. Een alternatief is het aanvragen van een epilepsie-panel in het UMC Utrecht.

(d) Pathofysiologie

Uit recente gegevens uit de Amerikaanse en Europese databases voor Infantile Spasms blijkt dat na onderzoek bij 61-64% van de gevallen met syndroom van West een onderliggende aandoening wordt gevonden [16, 17]. We spreken dan van een symptomatisch syndroom van West. Er zijn verschillende onderliggende aandoeningen (zie tabel). De overige gevallen zijn cryptogeen. Hieronder een lijst met mogelijke onderliggende oorzaken. Kijk voor meer informatie over genetische diagnostiek op www.dnadiagnostiek.nl.

Prenataal (congenitaal)		
<i>Genetisch</i>	<i>Genetisch - structureel</i>	<i>Structurele afwijkingen zonder bekende genetische etiologie</i>
Down syndroom	Tubereuze sclerose complex	Hydrocefalus, met of zonder Chiari II Malformatie
CDKL5	Neurofibromatose type 1	Focale corticale dysplasie
Rett syndroom (MECP2)	Sturge Weber syndroom	Schizencefalie
KCNQ3	Incontinentia pigmenti	Simplified gyral pattern
ARX	LIS1	Pontocerebellaire hypoplasie
UBE3A (Angelman)	Band heterotopien (DCX)	Periventriculaire nodulaire heterotopien
SCN1A	Aicardi-Gouttieres	Corpus callosum agenesie
LYK5 deficiëntie (Pretzel syndroom)	SETBP1 (Schinzel Giedion)	Polymicrogyrie
Noonan syndroom	15q11 mutaties	Pachygyrie
KANSL	Linear nevus sebaceous syndroom	Hemimegalencephalie
Williams syndroom		
Trisomy 13		
<i>Infectieus, TORCH:</i> <ul style="list-style-type: none">- CMV- Toxoplasmose- Rubella- HSV- Enterovirus- Syfilis		
Metabole oorzaken		
Phenylketonurie		
Pyridoxine afhankelijkheid		
Syndroom van Alpers		
Glut1 deficiëntie		
Stoornissen in vet-, aminozuur- en koolhydraatmetabolisme		
Leigh syndroom		
Perinataal		
Intracraniële/intraventriculaire bloeding		

Perinatale asfyxie (
Postnataal		
Traumatisch hersenletsel		
Ischemisch herseninfarct		
Bloeding		
Tumoren		
Infectieus		
- Meningitis		
- Encefalitis		
Toxisch		

(e) Behandeling

Vigabatrine (Sabril)

Vigabatrine of Sabril lijkt zeer effectief te zijn bij het syndroom van West bij Tubereuze Sclerose (91-100%). Ook bij andere onderliggende oorzaken van het syndroom van West is het in 16-67% van de gevallen werkzaam [2]. Er wordt gestart met een dosering van 50mg/kg/dag in 2 doses. Wanneer geen effect wordt gezien kan het worden opgehoogd tot 150mg/kg/dag. Als er een respons wordt gezien kan de therapie voor 6 maanden worden gecontinueerd. Nadeel van vigabatrine is het bijwerkingenprofiel. Perifere gezichtsveld-defecten met als gevolg koker zien is de belangrijkste bijwerking. Deze kunnen optreden vanaf 3 maanden tot 6 jaar na het starten van de therapie en komen bij ongeveer 1 op de 3 kinderen voor. Risicofactoren voor het ontstaan hiervan zijn de duur van de therapie, de cumulatieve dosis en de dagelijkse dosis [18]. Andere bijwerkingen zijn sedatie, excitatie, agitatie en toegenomen eetlust. Als er wordt gekozen om vigabatrin voor langere tijd te geven, moet taurine worden toegevoegd om het risico te verlagen.

<5 jaar 250 mg/dag of 500 mg om de dag;

5-12 jaar: 500 mg/dag;

>12 jaar 1.000 mg/dag.

Indien langer dan 6 maanden vigabatrin wordt gegeven, moet de oogarts in consult worden gevraagd om het gezichtsveld te controleren.

Hormoontherapie

ACTH-kuren of prednison lijkt beter en sneller te werken dan vigabatrine, zoals uitgezocht in de studie naar effectiviteit van hormonale behandeling versus vigabatrine [16].

Tetracosactide (Synacthen)

Adrenocorticotropin hormoon (ACTH) is in 60-80% van de kinderen met het syndroom van West effectief. Deze behandeling is sneller en vaker effectief dan vigabatrine [18, 25]. Er wordt een synthetische vorm van het hormoon toegediend (Synacthen/ tetracosactide). Er is onvoldoende literatuur om een aanbeveling over de juiste dosering en behandelduur te geven. Een korte behandelduur lijkt de voorkeur te hebben gezien de bijwerkingen. Deze bijwerkingen zijn hypertensie, oedemen en gewichttoename, verstoorde immuniteit met verhoogd risico op infecties en gemaskeerd beloop, maagbloedingen, overgevoeligheids-reacties, prikkelbaarheid,

Richtlijn diagnostiek en behandeling syndroom van West

Versie jul 2019 – houdbaar tot 2024

glucosurie/hyperglycaemie, Cushing beeld, acne en hyperpigmentatie. Ongeveer 1 op de 3 kinderen krijgt na een initieel goed effect toch weer een toename van de spasmen.

Prednison

Orale corticosteroïden worden veelal gebruikt als alternatief voor ACTH. Er is geen bewijs dat één van beide vormen van hormoontherapie superieur is.

Ketogeen dieet

Het ketogeen dieet is een zeer vetrijke, maar koolhydraatbeperkte voeding, die wordt gebruikt bij de behandeling van therapieresistente vormen van epilepsie en enkele specifieke stofwisselingsziekten. Het dieet imiteert het effect van vasten, waarbij het lichaam bij gebrek aan koolhydraten, vet verbrandt. Bijwerkingen leiden zelden tot noodzaak het dieet te staken en bestaan uit obstipatie, gewichtsverlies, hyperlipidemie, hypercalciurie, nierstenen, gastro-oesophageale reflux, QTc-verlenging, osteoporose. Bijwerkingen dienen wel zorgvuldig gemonitord te worden door een ervaren kinderarts en diëtiste. De effectiviteit van het dieet bij het syndroom van West is ongeveer 62% [18, 25]. Op dit moment is er onvoldoende bewijs wat betreft effectiviteit en veiligheid om het ketogeen dieet als eerste keus therapie bij het syndroom van West toe te passen. Het is echter een goede optie als ACTH of vigabatrine onvoldoende effect hebben of niet toepasbaar zijn.

Topiramaat (Topamax)

Het effect van topiramaat bij het syndroom van West lijkt ongeveer 20-30% te zijn, in refractaire gevallen waarschijnlijk nog hoger. De dosering is hoger dan bij andere vormen van epilepsie (10-30mg/kg/dag). Bijwerkingen zijn acidosis, gewichtsverlies, nierstenen en sedatie [27].

Valproïnezuur (Depakine)

Er is één studie waarbij valproïnezuur wordt vergeleken met placebo [28]. Hierbij nam bij behandeling met valproïnezuur de intensiteit van de spasmen af, er werd niet gerapporteerd of de spasmen ook echt stopten. Daarnaast was de follow-up periode 4 maanden, zodat weinig gezegd kan worden over de lange termijn effecten.

Immuunglobulinen

In casestudies en kleine series wordt een gunstig effect van IV immuunglobuline beschreven. De European Neurological Society (ENS) heeft de uitspraak gedaan dat ondanks onvoldoende bewijs IVIG's bij syndroom van West geprobeerd kunnen worden [29].

(f) Prognose

Over het algemeen is de prognose van het syndroom van West ongunstig, 80-90% van de kinderen is (ernstig) mentaal geretardeerd. Gunstige prognostische factoren zijn [2]:

- o Cryptogene etiologie
- o Leeftijd bij ontstaan ouder dan 4 maanden
- o Afwezigheid van atypische spasmen en focale aanvallen
- o Geen aanvallen voor de spasmen
- o Afwezigheid van asymmetrische EEG afwijkingen
- o Snelle behandeling
- o Snelle respons op behandeling zonder recurrence

(h) Bloeddruktabellen jongens en meisjes (zie volgende pagina's)

Blood pressure levels for boys by age and height percentile

Age, year	BP, percentile	Systolic BP, mmHg							Diastolic BP, mmHg						
		Percentile of height							Percentile of height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90

BP: blood pressure

The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 over the mean.

From the Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. May 2004.

Blood pressure levels for girls by age and height percentile

Age, year	BP, percentile	Systolic BP, mmHg							Diastolic BP, mmHg						
		Percentile of height							Percentile of height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

BP: blood pressure.

The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 over the mean.

From the Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. May 2004.

REFERENTIES

1. Zupanc, M.L., *Clinical evaluation and diagnosis of severe epilepsy syndromes of early childhood*. J Child Neurol, 2009. **24**(8 Suppl): p. 6S-14S.
2. Kossoff, E.H., *Infantile spasms*. Neurologist, 2010. **16**(2): p. 69-75.
3. Yates, J.R., et al., *The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management*. Arch Dis Child, 2011. **96**(11): p. 1020-5.
4. Arya, R., M. Kabra, and S. Gulati, *Epilepsy in children with Down syndrome*. Epileptic Disord, 2011. **13**(1): p. 1-7.
5. Kato, M., *A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology*. Epilepsy Res, 2006. **70 Suppl 1**: p. S87-95.
6. Nissenkorn, A., et al., *Epilepsy in Rett syndrome---the experience of a National Rett Center*. Epilepsia, 2010. **51**(7): p. 1252-8.
7. Miller, I.O. and M.A. Sotero de Menezes, *SCN1A-Related Seizure Disorders*. 1993.
8. Galvan-Manso, M., et al., *Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman syndrome*. Epileptic Disord, 2005. **7**(1): p. 19-25.
9. Marini, C., et al., *Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy*. Neurology, 2010. **75**(7): p. 646-53.
10. Matarese, C.A. and D.L. Renaud, *Classical (type I) lissencephaly and Miller-Dieker syndrome*. Pediatr Neurol, 2009. **40**(4): p. 324-5.
11. Pal, D.K., A.W. Pong, and W.K. Chung, *Genetic evaluation and counseling for epilepsy*. Nat Rev Neurol, 2010. **6**(8): p. 445-53.
12. Aicardi, J., *Aicardi syndrome*. Brain Dev, 2005. **27**(3): p. 164-71.
13. Bok, L.A., et al., *The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy*. Epilepsia, 2010. **51**(12): p. 2406-11.
14. Zimmerman, R.A., *Neuroimaging of inherited metabolic disorders producing seizures*. Brain Dev, 2011. **33**(9): p. 734-44.
15. Pellock, J.M., et al., *Infantile spasms: a U.S. consensus report*. Epilepsia, 2010. **51**(10): p. 2175-89.
16. Wirrell, E.C., et al., *How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium*. Epilepsia, 2015. **56**(4): p. 617-25.
17. Osborne, J.P., et al., *The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification*. Epilepsia, 2010. **51**(10): p. 2168-74.
18. Hancock, E.C., J.P. Osborne, and S.W. Edwards, *Treatment of infantile spasms*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(6): p. CD001770.
19. O'Callaghan, F.J., et al., *Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial*. Lancet Neurol, 2017. **16**(1): p. 33-42.
20. Riikonen, R., et al., *Hormonal background of the hypertension and fluid derangements associated with adrenocorticotrophic hormone treatment of infants*. Eur J Pediatr, 1989. **148**(8): p. 737-41.
21. Bobele, G.B., K.E. Ward, and J.B. Bodensteiner, *Hypertrophic cardiomyopathy during corticotropin therapy for infantile spasms. A clinical and echocardiographic study*. Am J Dis Child, 1993. **147**(2): p. 223-5.

22. Lang, D., et al., *Cardiac hypertrophy secondary to ACTH treatment in children*. Eur J Pediatr, 1984. **142**(2): p. 121-5.
23. Young, R.S., et al., *Cardiac hypertrophy associated with ACTH therapy for childhood seizure disorder*. J Child Neurol, 1987. **2**(4): p. 311-2.
24. Ohya, T., et al., *A pilot study on the changes in immunity after ACTH therapy in patients with West syndrome*. Brain Dev, 2009. **31**(10): p. 739-43.
25. Song, J.M., et al., *Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review*. Clin Neuropharmacol, 2017. **40**(2): p. 63-84.
26. (NVK), N.V.v.K., *Conceptrichtlijn Afbouwen Glucocorticoïden bij kinderen*. 2018.
27. Glauser, T.A., P.O. Clark, and R. Strawsburg, *A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms*. Epilepsia, 1998. **39**(12): p. 1324-8.
28. Dyken, P.R., et al., *Short term effects of valproate on infantile spasms*. Pediatr Neurol, 1985. **1**(1): p. 34-7.
29. Elovaara, I., et al., *EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases*. Eur J Neurol, 2008. **15**(9): p. 893-908.