

# Hemikonvulsivt hemiplegisk epileptisk syndrom

Maiken Vestergaard<sup>1</sup> & Peter Uldall<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling,  
Amager Hospital  
2) Neuropædiatrisk  
Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V08140429

Hemikonvulsivt, hemiplegisk, epileptisk (HHE)-syndrom er en tilstand, som hos børn under fire år forårsages af et feberinduceret status epilepticus, hvilket medfører forskellige grader af hemiplegi og oftest senere epilepsi.

## KLINIK

Der er ikke tal på forekomsten af HHE-syndromet, men incidensen er kraftigt faldende i den vestlige del af verden. Dette tilskrives et bedre sundhedssystem med bl.a. vaccinationer og hurtigere behandling af febrilt status epilepticus [1]. HHE-syndromet indgår i gruppen af akutte epileptiske encefalopatienter, der er en samlet betegnelse for cerebral dysfunktion i forbindelse med epilepsi [2]. HHE-syndromet blev klinisk og elektroencefalografisk beskrevet for første gang af *Gastaut et al* i 1960 og er karakteriseret ved et langvarigt unilateralt krampeanfald, som er opstået i forbindelse med en feberepisode hos børn under fire år [3]. Anfaldet udvikler sig til et status epilepticus efterfulgt af hemiplegi ipsilateralt til kramperne. Hemiplegien vil være mere eller mindre permanent, initialt slap og senere spastisk [4].

Selve krampeanfaldet starter med enten rytmiske unilaterale kontraktioner eller bulbusdrejning. Iktalt ses der kontralateralt til kramperne forandringer på elektroencefalogram, visende høj amplitude, *slow wave*-aktivitet iblandet lav amplitude, hurtig aktivitet og rytmiske *spikes*, som postiktalt erstattes af udtalt dæmpning over den afficerede hemisfære evt. med fokale abnormiteter [5].

Neuroradiologisk kan man især med diffusionsvægtet (DW) MR-skanning påvise unilateralt cerebralt ødem i den akutte fase. Ødemet vil gradvist aftage og blive erstattet af cerebral hemiatrofi.

Efterfølgende ses epilepsi hos ca. tre fjerdedele af patienterne [5]. Epilepsien er ipsilateral til hemiplegien og typisk fokal, men kan udvikle sig til generaliserede epileptiske anfald. Epilepsien opstår efter et frit interval på uger til år efter det første anfald og betragtes som *sequelae* til den cerebrale skade.

Der foreligger ikke mange studier af kognitive *sequelae* hos patienter med HHE-syndrom, men der er fundet en tendens til diffus neuropsykologisk dysfunktion hos patienterne [1]. Et studie af *Mirsattari et al* viser, at patienter med venstresidig affektion har en tendens til reorganisering af den sproglige funk-

tion til højre side. Lokalisation i højre hemisfære er forbundet med mindre kognitiv affektion [6]. I *Toorn et al's* studie med sydafrikanske børn med HHE-syndrom fandt de intellektuelle forstyrrelser hos syv ud af otte patienter. Sværhedsgraden af forstyrrelserne korrelerede med sværhedsgraden af hemiplegien [1].

Encefalopatienter kan især være forårsaget af vira som f.eks. influenzavirus eller humant herpesvirus 6 og 7, men kan også ses ved bakterielle infektioner [7, 8]. Dette kan også være den udløsende årsag ved HHE-syndromet, men i langt de fleste tilfælde findes der intet patologisk agens [4].

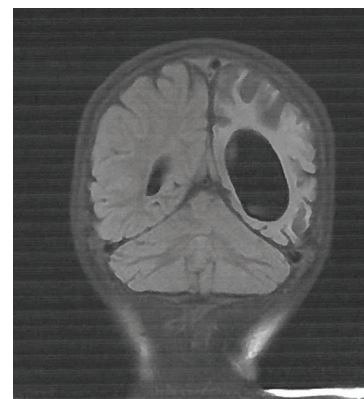
## NEUROPATHOLOGI OG RADIOLOGISKE FUND

De cerebrale forandringer, der karakteriserer HHE-syndromet, blev beskrevet histologisk i 1979 på baggrund af hemisfærer fra hemisfærektomerede patienter og hjerner fra to afdøde patienter. I de akutte tilfælde fandtes, ud over normal cerebrospinalvæske, ingen tegn til inflammation eller vaskulære læsioner. Derimod sås der diffus laminær neuronal nekrose og ødem i de kortikale lag 3 og 5. Forandringerne var unilaterale, men udbredt i hele den ene hemisfære inklusive hippocampus. Efter den akutte fase blev ødemet erstattet af atrofi med arvævdsdannelse og neuronal demyelinisering [9].

Disse neuropatologiske fund stemmer overens med de radiologiske forandringer, der ses ved HHE-syndromet, og den karakteristiske progression over tid [10] gør det muligt at differentiere tilstanden fra

FIGUR 1

T2-vægtet MR-skanningsbillede af en patient, opfølgning efter 11 måneder. Der ses betydeligt substansstab i hele venstre hemisfære medførende let midtlinjeforskydning mod venstre.



andre cerebrale påvirkninger. Blandt andet kan læsionerne ikke forbindes med et bestemt forsyningsområde, hvilket udelukker vaskulære læsioner, der ellers er den typiske årsag til hemiplegi. I den akutte fase ses der nogle gange tegn på cerebralt ødem på CT [7, 10], men den bedste måde at påvise de akutte forandringer er ved DW MR-skanning, hvor ophobning af vand vil vise sig som hyperintense områder. Disse områder er i de tidlige stadier primært lokaliseret til den subkortikale hvide substans, men vil i løbet af en måneds tid være erstattet af progredierende unilateral cerebral atrofi (Figur 1) [11, 12].

### ÆTIOLOGI OG PATOGENESE

På trods af at den kliniske, neuropatologiske og radiologiske præsentation af HHE-syndromet er velbeskrevet, er patogenesen ikke klarlagt. Det er således også uafklaret, hvorfor kun den ene hemisfære bliver ramt, ligesom det er tilfældet med den kroniske progressive halvsidige encefalitis med epilepsi kaldet Rasmussens syndrom.

### FEBER OG INFLAMMATORISK RESPONS

Feber er en nødvendig forudsætning for HHE-syndromet. Det inflammatoriske respons, herunder cytokiner, prostaglandiner og komplement, ser derimod ud til at spille en væsentlig rolle i initieringen af anfald og følgerne heraf – både i forbindelse med systemisk infektion og infektion i centralnervesystemet (CNS) [4]. Specielt har manipulation med interleukin (IL) 1 $\beta$  i rotteforsøg vist sig at have en betydning i initiering af krampeanfald i forbindelse med feber [13].

På baggrund af påvisning af cytokiner i plasma efter krampeanfald, er der også mistanke om, at blod-hjerne-barrieren påvirkes, evt. af IL 1 $\beta$ , hvilket medfører yderligere rekruttering af perifere inflammatoriske celler [14]. Hvis blod-hjerne-barrieren primært afficerer over den ene hemisfære kan det være årsagen til, at det kun er denne, der rammes. I forbindelse med inflammationen kan der opstå en ond cirkel, hvor inflammationen initierer et krampeanfald, der medfører en steril inflammation, som igen stimulerer til yderligere kramper og dermed risiko for udvikling af status epilepticus [4].

Den proinflammatoriske reaktion som en del af patogenesen bag den cerebrale påvirkning understøttes af Abe *et al's* beskrivelse af et tilfælde hos en fire måneder gammel pige [15]. Den kliniske præsentation og MR-skanningerne stemte overens med HHE-syndromet. Der blev fundet positiv bloddyrkning med *Pseudomonas aeruginosa*, men ingen tegn på direkte bakteriel affektion af CNS. Det eneste positive fund i cerebrospinalvæsken var forhøjet IL-6-niveau, hvorfor hypotesen her også var, at den cerebrale affektion



### FAKTABOKS

Hemikonvulsivt, hemiplegisk, epileptisk syndrom

Opstår hos 0-4-årige børn

Begynder som feberkramper

Har ukendt ætiologi.

Medfører kloniske kramper primært lokaliseret til den ene side – eller til en del af kroppen – der udvikler sig til status epilepticus.

Medfører slap hemiparese, der efterfølgende bliver spastisk.

Medfører sequelae i form af motoriske og evt. kognitive symptomer og ofte behandlingsresistent epilepsi.

Tidlig behandling af begyndende febrilt status epilepticus formodes at have nedsat forekomsten.

Der ses cerebralt ødem, visuelt på diffusionsvægtet MR-skanning i den akutte fase, efterfulgt af cerebral atrofi.

skyldes fokal produktion af proinflammatoriske cytokiner, hvilket medfører påvirkning af blod-hjerne-barrieren [15].

I forsøg med umodne rotter er det også påvist, at induktion af et forbigående inflammatorisk respons ved imitering af en viral eller bakteriel infektion permanent nedsætter krampetærsklen, medfører neurodegeneration i det limbiske system og giver neurologiske symptomer [16, 17]. At afvigende immunsystemrespons synes at være relateret til syndromet, understøttes af, at der er rapporteret om flere tilfælde hos børn med kongenit binyrebarksygdom [18, 19].

Som pendant til HHE, også med formodet inflammatorisk medieret epilepsi, skal nævnes syndromet *fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-aged children*. Også dette syndrom begynder hos raske børn og overgår til en kronisk fase, men med et bilateralt atrofisk MR-skanningsbillede [4].

### HJERNENS MODNING

HHE-syndromet ses kun hos småbørn, og det er derfor nærliggende, at hjernens manglende modningsgrad er relateret til forløbet af sygdommen. Den cerebrale affektion i forbindelse med HHE-syndromet er unilateral og primært lokaliseret posterior. Spredningen til den modsidige hemisfære kan tænkes at være forhindret af manglende funktionel udvikling af corpus callosum, der færdigudvikles gennem barnealderen. Den tidlige neokortikale modning af de parieto-occipitale områder stemmer også overens med skadernes placering og den aldersafhængige dysfunktion [4].

Hos voksne og større børn kan hippocampus fungere som forstærker af neokortikal excitabilitet.

Forbindelsen mellem neokortex og hippocampus udvikles normalt efter det første leveår og beskytter dermed spædbarnet mod yderligere forstærkning af neokortikal hyperexcitabilitet. For tidlig udvikling af denne forbindelse kunne være en årsag til amplificering af excitabiliteten til et niveau, der fører til status epilepticus hos disse patienter [4].

### BEHANDLING

Reduktionen af antallet af febersygdomme og den udbredte brug af benzodiazepiner til hurtig ophør af feberkræmper har sandsynligvis været medvirkende til den faldende incidens af HHE-syndromet [4]. HHE-syndromet er en meget sjælden diagnose, og et fast behandlingsprogram er vanskeligt at fastlægge. Det er dog klart, at et febrilt status epilepticus skal behandles hurtigt og effektivt jf. den tidligere nævnte kaskadeudvikling. Drejer det sig om vedvarende halvsidige kræmper, bør der om muligt foretages akut skanning. Hvis skanningen giver mistanke om HHE-syndrom kunne immunsuppressiv behandling overvejes, om end steroid og gammaglobulin synes at være uden effekt [4].

### DISKUSSION

HHE-syndromet er blevet undersøgt og beskrevet, siden *Gastaut et al* afgrænsede det fra andre encefalopatier i 1960 [3].

På trods af dette er ætiologien stadig ikke fuldt afklaret, og med den kraftigt faldende incidens i veludviklede lande bygger den videre forskning på enkeltstående cases og forekomsten i ulande.

For at komme HHE-syndromets ætiologi og patogenese nærmere kræves der yderligere studier med mus, da mange af de forelagte hypoteser er baseret på undersøgelser af hippocampal sklerose efter febrile status epilepticus og ikke på den akutte tilstand [4]. En eventuel disposition til øget sårbarhed hos disse patienter kan muligvis også findes ved yderligere genetiske undersøgelser. Blandt andet har man fundet øget incidens af kombinationen af genetiske lidelser, som f.eks. kongenit adrenalt syndrom og encefalopatier i Japan, hvilket giver mistanke om, at tilstande, der normalt har et godartet forløb, hos disponerede personer vil kunne medføre den dysregulerede inflammatoriske proces, der forudgår HHE-syndromet [18].

Ved identifikation af de cytokiner, der medvirker til udviklingen af status epilepticus samt tidlig billeddiagnostik til påvisning af det cytotoxiske ødem, kunne man muligvis bryde kræmperne tidligere ved direkte inhibering af det inflammatoriske respons og derved mindske de cerebrale skader.

### SUMMARY

Maiken Vestergaard & Peter Uldall:  
Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome  
Ugeskr Læger 2014;176:V08140429

Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome is a rare consequence of a status epilepticus in the course of a febrile illness in children under the age of four years. Various degrees of hemiplegia and within a variable interval, subsequent epilepsy follows. Neuroimaging show unilateral cytotoxic oedema at the initial convulsive state, followed by severe chronic atrophy of the affected hemisphere. The aetiology remains unclear. Several mechanisms may contribute to this condition. To improve the outcome, further studies are needed and early diagnosis is essential.

**KORRESPONDANCE:** Maiken Vestergaard, Dronningens Tværgade 46, 2.-3., 1302 København K. E-mail: maikenvest@hotmail.com

**ANTAGET:** 8. oktober 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTEDET:** 22. december 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftenet.dk

### LITTERATUR

- Toorn RV, Rensburg PJV, Solomons R et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in South African children: insights from a retrospective case series. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:1-7.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
- Gastaut H, Poirier F, Payan H et al. HHE syndrome, hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy. *Epilepsia* 1959/60;1:418-47.
- Nabbout R, Vezzani A, Dulac O et al. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol* 2011;10:99-108.
- Roger J, Dravet C, Bureau M. Unilateral seizures: hemiconvulsions-hemiplegia syndrome (HH) and hemiconvulsions-hemiplegia-epilepsy syndrome (HHE). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1982;35:211-21.
- Mirsattari M, Wilde NJ, Pigott SE. Long-term cognitive outcome of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome affecting the cerebral hemisphere. *Epilepsy Behav* 2008;13:678-80.
- Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007;115(suppl 186):45-56.
- Kawada J, Kimura H, Yoshikawa T. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and primary human herpesvirus 7 infection. *Brain Dev* 2004;26:412-4.
- Mory Y. Anatomopathology and pathogeny of the HHE syndrome. *J Neurosurg Sci* 1978/79;23:1-22.
- Toldo I, Calderone M, Bonvier C et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: early magnetic resonance imaging findings and neuroradiological follow-up. *Brain Dev* 2007;29:109-11.
- Freeman JL, Coleman LT, Smith LJ et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: characteristic early magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol* 2002;17:10-6.
- Auvin S, Bellavoine V, Merdarius D et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: current understandings. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:413-21.
- Heida JG, Moshé SL, Pittman QT. The role of interleukin-1 $\beta$  in febrile seizures. *Brain Dev* 2009;31:388-93.
- Wakamoto H, Ohta M, Nakano N. Hypercytokinemia in hemiconvulsion-hemiplegia syndrome associated with dual infection with varicella zoster and Epstein-Barr viruses. *Neuropediatrics* 2002;33:262-5.
- Abe S, Okumura A, Fujii T et al. Sepsis associated encephalopathy in an infant with biliary atresia. *Brain Dev* 2008;30:544-7.
- Galic MA, Riazi K, Pittman GJ et al. Viral-like brain inflammation during development causes increased seizure susceptibility in adult rats. *Neurobiol Dis* 2009;36:343-51.
- Galic MA, Riazi K, Heida JG et al. Postnatal inflammation increases seizure susceptibility in adult rats. *J Neurosci* 2008;28:6904-13.
- Serino D, Camassei FD, Delalande O. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with inflammatory-degenerative histopathological findings in child with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:416-9.
- Vestergaard M, Uldall P. Hemiconvulsivt hemiplegisk epileptisk syndrom hos pige med adrenogenitalt syndrom. *Ugeskr Læger* 2014;176:V08140428.