

SPASMELE EPILEPTICE LA COPII: ASPECTE CLINICO-ELECTROENCEFALOGRAFICE

^{1,4}Ludmila FEGHIU - doctorand, neuropediatru,

^{1,3}Svetlana HADJIU - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

^{2,4}Cornelia CĂLCÎI - dr. șt. med., conf. univ.,

^{1,3}Ludmila Cuzneț - doctorand, neuropediatru,

¹Corina GRÎU - doctorand, neurolog,

^{2,4}Stanislav GROPPA - dr. hab. șt. med., prof. univ., academician AȘM.

¹Departamentul de Pediatrie,

²Catedra Neurologie 2,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

⁴Centrul Național de Epileptologie

tel.: +373-79-452-279, ludmilabcernica@mail.ru

Rezumat.

Introducere. Spasmele epileptice (SE) sunt comune sindromului West (SW), o encefalopatie devastatoare, frecventă la copiii până la 2 ani, de etiologii variate, cum sunt: tulburările structurale ale creierului și cele cromozomiale, bolile metabolice, uneori – cauze necunoscute. Examenul clinico-electroencefalografic stă la baza confirmării diagnosticului.

Scopul acestui studiu este de a recunoaște manifestările clinico-electroencefalografice în SE la etape timpurii, pentru a ajuta specialiștii implicați, în detectarea precoce a bolii.

Material și metode: Studiu retrospectiv pe un lot de 19 copii cu SE, cu vârsta până la 2 ani, distribuiți în felul următor: 1-3 luni (4 cazuri); 3-6 luni (7); 6-12 luni (5); >1 an (3 cazuri), examinați în baza anamnezei și filmărilor video. Au fost evaluate și am pus în discuție manifestările clinice și caracteristicile traseelor electroencefalografice (EEG).

Rezultate obținute: Diagnosticul SE s-a bazat pe prezența SE (89,5%), caracterul lor repetitiv (79%), apariția preferențial la trezire (68,4%). S-a notat o incidență crescută la băieți (68,4%). SE la debut: spasmul pleoapelor (15,8%) sau a mușchilor feței (10,5%); încordări ale mușchilor gâtului (21%); încordarea trunchiului (21%); spasmele membrelor – în flexie (15,8%), în extensie (10,5%), mixte (5,4%); spasme izolate (57,9%), simetrice (26,3%), asimetrice (15,8%). SE atipice – frecvent la sugari (79%). Retardul mental a anticipat SE (84,2%), relaționând cu debutul precoce a lor (89,5%). EEG la debut: traseu burst suppression (15,8%); hirsaritmie tipică (36,8%), hirsaritmie modificată (31,6%), hirsaritmie cu modificări epileptiforme focale (10,5%), lipsa modificărilor epileptiforme (5,3%).

Concluzii: Suspectarea SW la etape precoce se face prin prezența oricăror tipuri de spasme, asociate cu o mare variabilitate electroencefalografică și depresie neuropsihică. Recunoașterea timpurie a SE și a etiologiilor SW este imperativă pentru alegerea diferențiată a preparatului antiepileptic și prevenirea handicapului psihomotor.

Cuvinte-cheie: Spasme epileptice, sindrom West, electroencefalografie

Summary. Epileptic spasms in children: clinical-electroencephalographic aspects

Introduction. Epileptic spasms (ES) are common in West syndrome (WS), a devastating encephalopathy, common in children up to 2 years, of various etiologies, such as: structural disorders of the brain and chromosomes, metabolic diseases, sometimes - unknown causes. The clinical-electroencephalographic examination is the basis for confirming the diagnosis.

The aim of this study is to recognize the clinical-electroencephalographic manifestations in ES at early stages, to help the specialists involved in the early detection of the disease.

Material and methods: Retrospective study on a group of 19 children with ES, aged up to 2 years, distributed as follows: 1-3 months (4 cases); 3-6 months (7); 6-12 months (5); > 1 year (3 cases), examined based on the anamnesis and video recordings. The clinical manifestations and the characteristics of the electroencephalographic (EEG) pathways were evaluated and discussed.

Results obtained: The diagnosis of ES was based on the presence of ES (89.5%), their repetitive nature (79%), the preferential appearance on waking (68.4%). There was an increased incidence in boys (68.4%). ES at onset: spasm of the eyelids (15.8%) or facial muscles (10.5%); neck muscle strains (21%); trunk tension (21%); limb spasms - in flexion (15.8%), in extension (10.5%), mixed (5.4%); isolated spasms (57.9%), symmetrical (26.3%), asymmetric (15.8%). Atypical ES - common in infants (79%). Mental retardation anticipated ES (84.2%), relating to their early onset (89.5%). EEG at onset: burst suppression path (15.8%); typical hypsarhythmia (36.8%), modified hypsarhythmia (31.6%), hypsarhythmia with focal epileptiform changes (10.5%), lack of epileptiform changes (5.3%).

Conclusions: WS is suspected at an early stage by the presence of any type of spasm, associated with a wide variety of electroencephalography and neuropsychic depression. Early recognition of ES and WS etiologies is imperative for the differentiated choice of antiepileptic drug and the prevention of psychomotor disability.

Key-words: Epileptic spasms, West syndrome, electroencephalography.

Резюме. Эпилептические спазмы у детей: клинико-электроэнцефалографические аспекты

Введение. Эпилептические спазмы (ЭС) распространены при синдроме Веста (SW), разрушительной энцефалопатии, распространенной у детей до 2 лет, различной этиологии, например: структурные нарушения головного мозга и хромосом, нарушения обмена веществ, иногда - неизвестные причины. Клинико-электроэнцефалографическое обследование является основанием для подтверждения диагноза.

Целью данного исследования является выявление клинико-электро-энцефалографических проявлений ЭС на ранних стадиях, чтобы помочь специалистам, участвующим в раннем выявлении заболевания.

Материал и методы: ретроспективное исследование группы состоящей из 19 детей с ЭС в возрасте до 2 лет, распределенных следующим образом: 1-3 мес (4 случая); 3-6 месяцев (7); 6-12 месяцев (5); > 1 года (3 случая), обследовано на основании анамнеза и видеозаписи ЭС. Были оценены и обсуждены клинические проявления и характеристики электроэнцефалографических (ЭЭГ) записей.

Результаты: диагноз SW был основан на наличии ЭС (89,5%), с повторяющимся характером (79%), преимущественном появлении при пробуждении (68,4%). Заболеваемость среди мальчиков была выше (68,4%). ЭС в начале заболевания: спазм век (15,8%) или лицевых мышц (10,5%); натяжение мышц шеи (21%); натяжение туловища (21%); спазмы конечностей - при сгибании (15,8%), разгибании (10,5%), смешанные (5,4%); изолированные спазмы (57,9%), симметричные (26,3%), асимметричные (15,8%). Атипичные ЭС - часто встречается у младенцев (79%). Умственная отсталость проявлялась из-за раннего начала спазмов (84,2%) (89,5%). ЭЭГ в дебюте: изменения по типу burst suppression (15,8%); типичная гипсаритмия (36,8%), модифицированная гипсаритмия (31,6%), гипсаритмия с очаговыми эпилептиформными изменениями (10,5%), отсутствие эпилептиформных изменений (5,3%).

Выводы. Подозрение на SW на ранней стадии связано с наличием любого типа спазмов, связанных с широким спектром изменений на электроэнцефалографии и нервно-психическими нарушениями. Раннее распознавание этиологии ЭС и SW необходимо для дифференцированного выбора противосудорожного препарата и профилактики психомоторной инвалидности.

Ключевые слова: эпилептические спазмы, синдром Веста (SW), электроэнцефалография.

Introducere.

Spasmele epileptice (SE) sunt convulsii cu caracteristici unice, care constau din contracții musculare pe termen scurt, cu o durată de obicei mai puțin de o secundă, a mușchilor proximali și trunchiului, ce duc la flexie bruscă, extensie sau mișcări mixte adesea asociate cu undă lentă tranzitorie și o perioadă de atenuare ulterioară [1]. De obicei, SE apar în serie, dar

pot fi și izolate. Grupurile de SE cresc progresiv în frecvență și intensitate, ating un apogeu și apoi scad treptat înainte de a se opri. Unele SE sunt limitate la realizarea doar de grimase, deviere a ochiului și din cap; ele pot fi, de asemenea, subclinice; se numesc SE „subtile”. Pe de altă parte, SE pot apărea concomitent cu diverse manifestări focale care pot implica membrele, capul sau ochii; uneori SE se pot exprima cu caracteristici comportamentale și vegetative.

Spasmele încep de obicei în primul an de viață, cu o incidență estimată între 2-5/10 000 de nașteri vii [6]. SE sunt asociate cel mai frecvent cu sindromul West (WS), un sindrom specific de epilepsie electroclinică, o encefalopatie devastatoare, cu debut în copilărie și caracterizat printr-o triadă clinică: (I) spasme flexoare sau extensoare clinice, care implică adesea extremitățile și capul / gâtul; (II) hirsaritmie la înregistrările electroencefalografice (EEG); și (III) dizabilitatea intelectuală ulterioară sau concomitentă [7, 8]. În consensul Delphi, nu este necesară întârzierea în dezvoltare [9]. Este important de menționat că, deși sindromul West și spasmele infantile sunt discutate frecvent în mod interschimbabil, spasmele infantile pot exista fără întârziere în dezvoltare și, uneori, chiar și fără hirsaritmie. Hirsaritmia este o înregistrare electroencefalografică caracteristică și acestui sindrom, un model haotic caracterizat prin unde lente de înaltă amplitudine ($>300 \mu\text{V}$) și focare multiple cu vârf independent [2]. SE au fost descrise și în afara SW, dar sindroamele de epilepsie asociate rămân a fi încă elucidate. În 1987, Gobbi și colaboratorii au descris un tip particular de SE spasme periodice, care diferă de tipul SW tipic, deoarece apar de obicei în copilărie și constau dintr-o serie de spasme în urma unei convulsii focale, fără hirsaritmie la înregistrarea EEG [3]. Camfield și colegii săi [4], mai târziu, a documentat apariția continuă a SE în adolescență la copiii care au prezentat SW la început. Eisermann și colegii [5] au raportat 22 de copii cu „SE criptoge cu debut tardiv” și un grup de copii cu caracteristici electroclinice similare. Acești copii s-au prezentat începând după vârsta de 12 luni de crize tonice sau mioclonice scurte care semănau cu spasme bazate pe revizuirea caracteristicilor video și a urmărilor poligrafice, însă fără hirsaritmie tipică. Ei au propus termenul „encefalopatie epileptogenă infantilă cu debut tardiv”. Auvin și colab. au raportat 19 pacienți cu SE cu debut tardiv. Un studiu mare, într-un singur centru, care a studiat 150 de sugari cu spasme infantile, a evaluat rezultatul pe termen lung al acestora [11]. Ulterior, 22% din acest grup au decedat, 16% au urmat școala normală, iar restul au necesitat sprijin pentru învățare școlară sau îngrijire, cu 34% sever afectați. 55% au continuat să dezvolte alte tipuri de convulsii, iar 47% au prezentat tulburări de neurodezvoltare. În general, autorii au remarcat dezvoltarea neurodizabilității asociate la majoritatea copiilor care au avut spasme infantile [11]. Acest lucru a fost susținut în continuare de studiul epidemiologic al lui Riikonen efectuat la pacienții cu SE în Finlanda [12]. A fost descris un prognostic rezervat la copiii cu SE cu debut precoce, durata lungă a spasmelor și prezența întârzierii dezvoltării la debut. Dar sugarii cu „etiologie criptogenică” au avut un prognostic mai bun [11, 12].

Etiologia SE variază. Există multe (>200) patologii cunoscute diferite care cauzează SE, însă în aproximativ o treime din cazuri nu există o cauză bine elucidată. Odată cu avansarea tehnologiilor de analiză genetică, rolul anumitor gene (cum ar fi *ARX* sau *CDKL5* și altele) în SE pare a fi important. Strategiile curente de tratament cu eficacitate incompletă și efecte adverse potențiale grave includ adrenocorticotropină (ACTH), corticosteroizii (prednison, prednisolon) și vigabatrinul, mai recent, de asemenea, o combinație de hormoni și vigabatrin. Tratamentele de a doua linie includ piridoxina (vitamina B6) și dieta ketogenă. Abordări suplimentare de tratament utilizează rapamicină, canabidiol, acid valproic și alte medicamente anti-convulsivante. Eficacitatea acestor medicamente de linie secundară este variabilă, dar de obicei inferioară tratamentelor hormonale și vigabatrinei [10]. Luând în considerație că există multe studii atribuire SW, acesta rămâne a fi neelucidat definitiv, din care motiv sunt necesare studii de longitudinale pe termen lung, pentru înțelegerea etiopatogenezei dereglărilor neropsihologice la acești copii.

Scopul acestui studiu este de a recunoaște manifestările clinico-electroencefalografice în SE la etape timpurii, pentru a ajuta specialiștii implicați, în detectarea precoce a bolii.

Material și metode: A fost efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 19 copii cu SE, cu vârsta până la 2 ani, distribuiți în felul următor: 1-3 luni (4 cazuri); 3-6 luni (7); 6-12 luni (5); >1 an (3 cazuri), care au fost examinați în baza anamnezei și filmărilor video de către părinți și aparținători a acceselor copilului. Au fost evaluate și analizate manifestările clinice și caracteristicile traseelor electroencefalografice (EEG). La fel, a fost efectuat studiul rapoartelor preclinice și clinice de bază, și analiza celor mai recente surse științifice prin intermediul programelor de căutare PubMed, HINARI și Google Academic, cele mai noi studii din literatura de specialitate care rezumă recunoașterea manifestărilor clinico-electroencefalografice în SE la etape timpurii, pentru a ajuta specialiștii implicați, în detectarea precoce a bolii, elucidarea comorbidităților pe termen lung și factorii predictorii a dereglărilor de neurodezvoltare.

Rezultate. Diagnosticul de SE s-a bazat pe mai multe argumente: prezența SE, caracterul lor repetitiv, apariția preferențial la trezire, (fig. 1).

S-a notat o incidență crescută a SE la băieții (68,4%). Tipul SE înregistrate la debutul bolii sunt

variate, uneori nespecifice (fig. 2). Astfel, SE pot fi de tipul spasmului pleoapelor sau a mușchilor feței; încordări ale mușchilor gâtului sau încordarea trunchiului; spasme ale membrelor – în flexie sau în ex-

tensie, sau spasme mixte; spasme izolate, simetrice sau asimetrice. SE atipice se întâlnesc frecvent la sugari (79%).

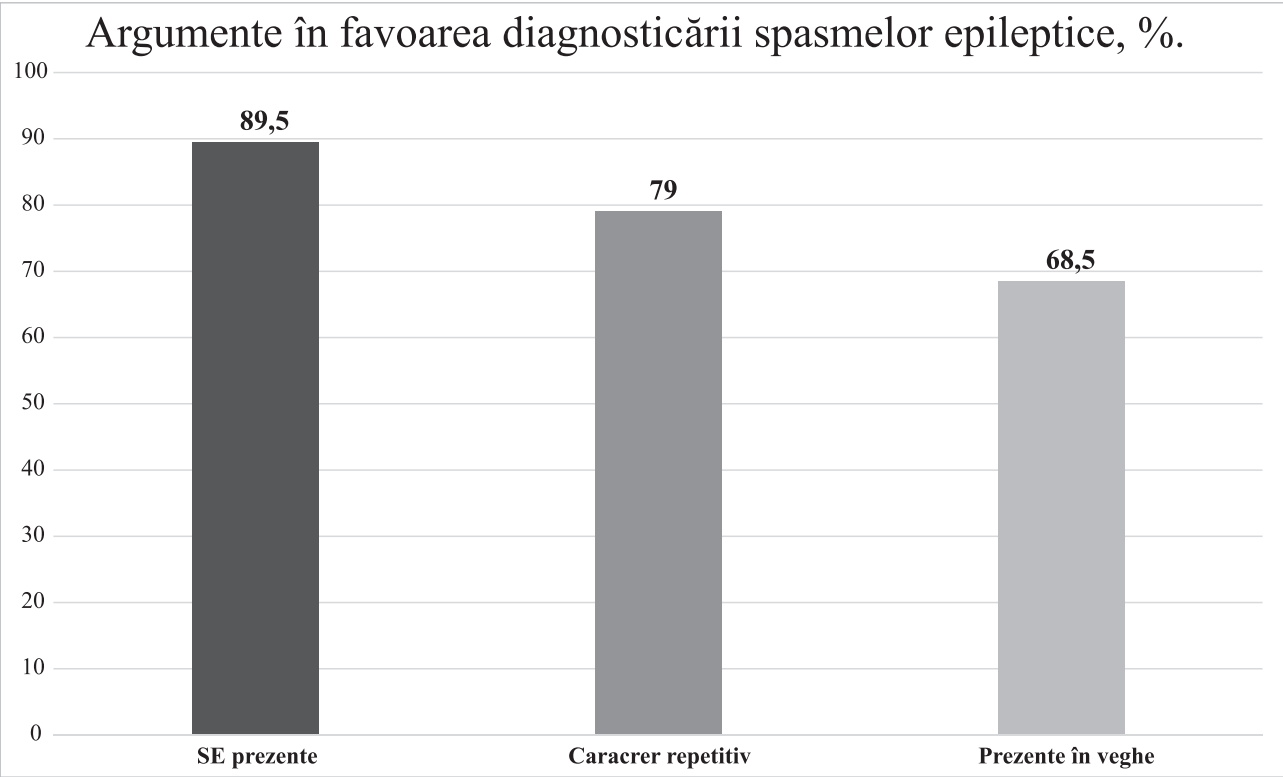


Figura 1. Manifestări de bază pentru diagnosticul SE.

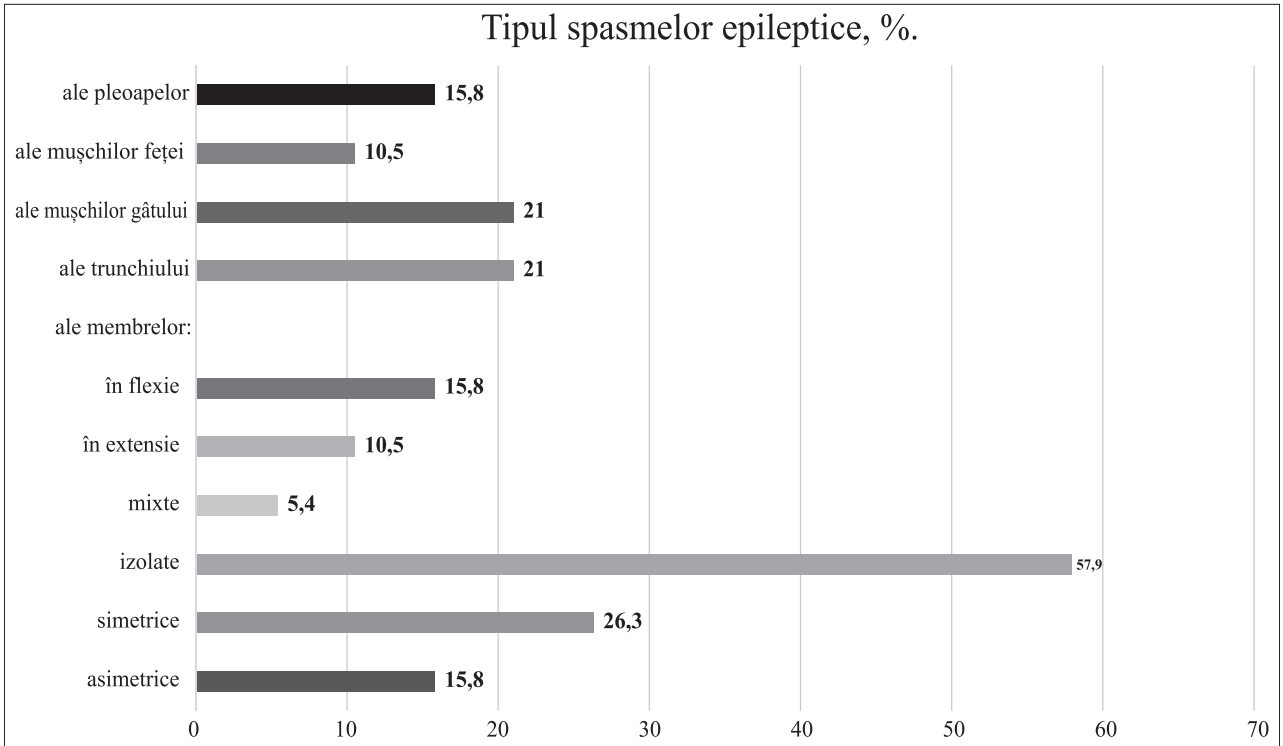


Figura 2. Tipul spasmelor epileptice întâlnite în grupul copiilor cu SW.

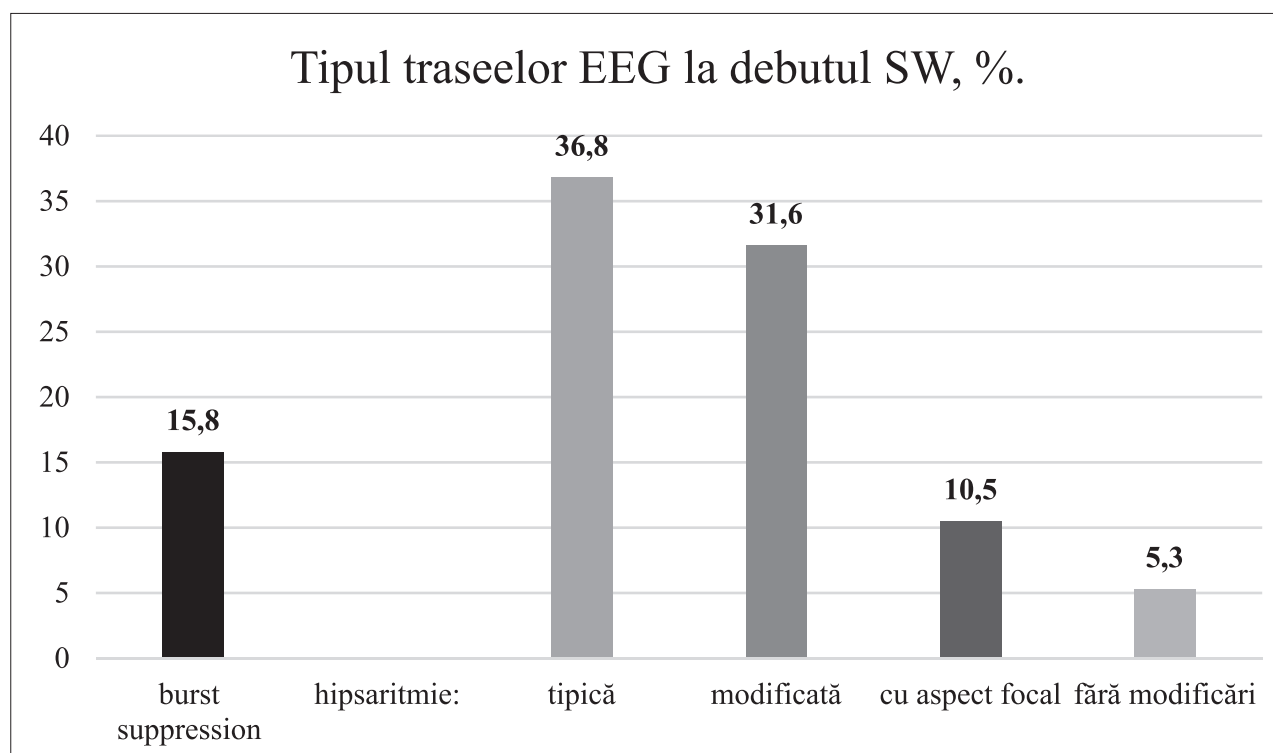


Figura 3. Trasee EEG înregistrate la debutul bolii la copii cu SE.

Retardul mental a anticipat SE în 84,2% din cazuri, relaționând cu debutul precoce a lor (89,5%). Traseul electroencefalografic la debutul SE s-a caracterizat cu diverse tipuri de trasee: de la traseu burst suppression la hirsaritmie tipică sau hirsaritmie modificată, sau hirsaritmie cu modificări epileptiforme focale. În cazuri rare la debutul SE au lipsit modificărilor epileptiforme pe traseele EEG (fig. 3).

În evoluție aspectul traseelor EEG s-a modificat, favorizând diagnosticul de SW.

Discuții. Se estimează că incidența SE este cuprinsă între 2-5 / 10.000 nou-născuți vii. Studiile din țările cu venituri mari au arătat o incidență mai mare (0,05–0,6/1000 nou-născuți vii), o mai mare incidență raportată a fost relatată în țările nordice: Suedia, Finlanda și Danemarca și cea mai mică incidență în Statele Unite ale Americii, Marea Britanie și Coreea. Nu este clar dacă această diferență s-a datorat factorilor de mediu sau predispoziției genetice specifice. Prevalența specifică vârstei este de aproximativ 1-2/10 000 de copii până la vârsta de 10 ani. Cele mai mari valori de prevalență corespund latitudinii geografice ridicate [6, 13, 14]. Indicatori mai mici referitor la incidența sau prevalența SE, raportează Africa sub-sahariană. O revizuire epidemiologică a epilepsiei efectuată în țările cu resurse limitate, autorii Senanayaka și Roman, nu au inclus SE printre tipurile de crize revizuite [15], în timp ce într-un alt sondaj referitor la epilepsia copilului, efectuat în mediile rurale din Uganda, niciunul din cei 440 de copii examinați nu a avut SE, deși 7 din

ei aveau istoric anterior sugestiv pentru SE [16]. Unele studii raportează că vârsta de debut a SE variază de la prima săptămână de viață până la 3 ani. Apogeul este cuprins între 4 și 7 luni, debutul SE în primul an fiind de 94% din cazuri. Aproape toate cazurile apar în jurul vârstei de 3 ani. Cu toate acestea, sunt raportate cazuri rare de SE cu debut la vârsta după 14 ani, de unde a apărut și noul termen de SE, care a fost sugerat pentru prima dată în atelierul din 1991 al ILAE pentru epilepsie pediatrică [17].

Deși studiile sugerează o ușoară predominanță masculină în prevalența SE cu un raport mediu de 6:4, această constatare nu este consecventă. Motivul acestor diferențe nu este clar. Brna și colab. a sugerat că predominanța masculină observată în unele studii reflectă doar predominanța la bărbații din populația de referință [18]. O explicație alternativă este rata de complicații crescute în unele condiții predispozante, cum ar fi hipoglicemia neonatală și encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală, raportate la sugarii de sex masculin [19].

Etiologia SE este diversă. Rezultatele unui studiu sugerează că, printre cei 269 de sugari cu encefalopatii infantile, cel puțin în 34% din cazuri factorul etiologic provocator al SE a fost identificat, cel mai frecvent fiind hipoxia perinatală și scleroza tuberoasă [20]. Această analiză nu a arătat nicio asociere semnificativă între SE și imunizarea cu pertussis. La fel, nu au fost găsite asocieri cu alte vaccinuri, printre care cele difterice, tetanice și pertussis (DTP) sau DT.

Acest studiu a subliniat că vaccinările nu provoacă SE, însă, ar condiționa declanșarea lor la sugarii la care tulburarea a fost predestinată să se dezvolte.

Un studiu suplimentar pe un lot de 207 de sugari cu SE a constatat că, 127 (61%) au avut o etiologie bine determinată, la 68 (33%) nu s-a identificat etiologia și 12 (6%) nu au fost complet investigați [21]. S-au întâlnit cauzele prenatale (63 cazuri), perinatale (38), postnatale (8), iar 18 copii au avut alte cauze. Cele mai frecvente etiologii: encefalopatia hipoxico-ischemică, anomaliile cromozomale, malformațiile congenitale ale creierului, accidentul vascular cerebral, scleroză tuberoasă și leucomalacia periventriculară sau hemoragia intracraniană. Totodată, s-au întâlnit și alte etiologii.

Consortiul național al spasmelor infantile din America de Nord a evaluat prospectiv etiologia spasmelor epileptice cu debut nou și a apreciat randamentul investigațiilor genetice și metabolice la cei fără o cauză evidentă, după evaluarea clinică inițială și imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) [22]. Douăzeci și unu din centrele de epilepsie pediatrică din Statele Unite au înscris copii cu SW diagnosticat recent, într-o bază centrală de date. O cauză determinantă a fost identificată în 161 (64,4%) din cele 250 de cazuri. La fel au fost identificate cauze genetice, genetice-structurale, anomalii structurale ale creierului, modificări structurale dobândite ale creierului, cauze, metabolice și infecțioase (*tab. 1*). Grupul de autori a concluzionat că evaluarea clinică și imagistică au furnizat date certe pentru un diagnostic specific la 55% dintre copiii cu SW, sugerând necesitatea evaluărilor metabolice și genetice la toți copiii cu o cauză neclară.

Cauzele genetice sunt recunoscute din ce în ce

mai mult ca etiologii ale SE. Acestea pot fi fie tulburări ale dezechilibrului genomic (de exemplu, sindromul Down, sindromul Palister-Killian, sindromul Williams sau sindromul Miller-Dieker) sau modificări ale unei singure gene, cum ar fi mutațiile în gena CDKL5, STXBP1 sau ARX. Descoperirile recente ale mutațiilor genice responsabile de epilepsie, ridică posibilitățile unor noi tratamente care pot fi direcționate la patologia moleculară de exemplu, antagoniști ai receptorilor NMDA [23]. Un studiu recent asupra sugariilor cu SE fără o cauză clară au fost supuși unei analize moleculare complexe prin studiul a mai multe gene [24]. La acești pacienți, în unele cazuri au fost identificate mutațiile cauzatoare de boală.

Printre etiologiile metabolice, care sunt rare, dar sunt, de asemenea, recunoscute, au fost descrise dependența de piridoxină, deficiența de biotinidază, sindromul PEHO, tulburările mitocondriale, deficiență de coeficient de molibden și hiperglicemia non-cetotică [25].

Manifestările clinice ale SE sunt reprezentate de convulsii inconfundabile cu caracteristici unice. Ele constau în scurte contracții axiale și rizomelice de tip convulsiv, caracterizate prin contracții musculare pe termen scurt, cu o durată de obicei mai puțin de o secundă, a mușchilor proximali și trunchiului, care duc la flexie bruscă, extensie sau mișcări mixte adesea asociate cu o tranziție de undă lentă și o perioadă de atenuare ulterioară. SE sunt mai lungi decât un acces mioclonic, însă mai scurte decât o convulsie tonică. Spasmele pot fi flexoare, extensoare sau mixte. Cele mai frecvente spasme sunt cele de flexie. Există totuși o variabilitate individuală atât în intensitatea, cât și în tipul de contracției [6]. La fel, SE pot fi simetrice sau asimetrice, focale, multifocale sau generalizate. Spas-

Tabelul 1.

Categorii etiologice ale SE [22].

Genetică: Tulburări genetice care s-au presupus ca fiind cauzele probabile ale epilepsiei, dar nu au fost asociate cu modificări structurale ale creierului pe RMN cerebrală (adică sindromul Down)
Genetic-structurală: Tulburări genetice ca rezultat a modificărilor structurale ale creierului, care duc la epilepsie (adică scleroza tuberoasă, mutație DCX)
Anomalii structurale-congenitale: modificări malformative la nivelul creierului fără o etiologie genetică documentată (adică, displazie corticală focală, schizencefalie)
Modificări structurale dobândite: modificarea structurală a creierului rezultată dintr-un anumit tip de leziune sau tumoră. Sunt incluse atât etiologiile perinatale (leucomalacia periventriculară, hemoragia intraventriculară și leziunile hipoxico-ischemice neonatale) cât și cele postnatale (adică ischemia, traumatismul și tumorile)
Metabolică: Tulburare metabolică care provoacă disfuncții cerebrale care duc la convulsii. Acestea sunt aproape în totalitate erori înnăscute ale metabolismului și multe au o moștenire genetică. Aceste tulburări asociate cu modificări structurale ale creierului au fost codificate ca metabolice (adică, POLG1 sau sindromul Walker-Warburg)
Imunologică: tulburare imunologică documentată care duce la perturbarea funcției creierului și convulsii
Infecțioasă: infecție cerebrală documentată sau cu suspiciune înaltă, care duce la epilepsie (adică infecție TORCH, HIV)
Necunoscută: nu s-a găsit o etiologie cunoscută pentru convulsii

mele de obicei apar în serie, frecvent în veghe la trezire, dar pot apărea și înainte de somn. Aproximativ 80% din SE apar în grupuri, iar 88% dintre pacienți raportează fenomenul de aglomerare. Studiile au arătat că există o mică variație diurnă a frecvenței spasmelor / seriei de spasme pe o perioadă de 24 de ore. Cu toate acestea, spasmele nu apar în somn, însă apar cel mai frecvent la trezire sau chiar înainte de somn. Copiii cu leziuni corticale subiacente pot avea semne neurologice focale preexistente, de exemplu, hemipareză, ceea ce rezumă, că spasmele nu vor fi simetrice. De fapt, din cauza existenței incertitudinii în adevăratele caracteristici ale SE, în noua clasificare ILAE a crizelor epileptice, SE nu sunt clasificate nici ca focale, și nici ca generalizate [26]. Semnificația clinică a spasmelor subtile cu caracteristici precum căscatul, gâdilatul, mișcarea izolată a ochilor și activitățile motorii tranzitorii raportate, nu este cunoscută, dar acestea apar în contextul modelului clasic EEG al SE, cum este hirsaritmia [9]. Fenomenele clinice care pot fi asociate cu spasmul motor înainte, în timpul sau după atac, includ cianoză, paloarea, devierea ochilor și sau modificarea tipului de respirație. Plânsul sau țipătul pot preceda sau urma faza ictală.

Evaluarea diagnostică a SE include un istoric detaliat, o examinare fizică și EEG. Odată ce diagnosticul este stabilit, ar trebui să se depună eforturi pentru a stabili etiologia de bază, deoarece acest lucru afectează în mod semnificativ deciziile de tratament și prognosticul [27]. De exemplu, pacienții cu scleroză tuberoasă au mai multe șanse de a răspunde la tratamentul cu vigabatrin, în timp ce pacienții fără o etiologie identificată vor răspunde mai bine la terapia hormonală [28, 29]. Diagnosticul diferențial al SE este larg. Prin urmare, este important ca orice evaluare să urmeze un proces complex, dar care să limiteze numărul de teste inutile.

Anamneza și examinarea neurologică este primul și cel mai important pas în evaluarea unui pacient cu manifestări de SE. Datorită progreselor tehnologice, un număr mare de părinți pot vizualiza videoclipurile cu înregistrarea unui acces de SE ale altor copii [30]. Acest lucru ușurează recunoașterea SE. Caracterul scurt al acestor evenimente, precum și asemănarea cu alte mișcări infantile, cum este mioclonusul benign al copilului, reflexul Moro spontan, etc., pot duce la întârzierea diagnosticului [31]. În cazul când este posibil, se recomandă ca evenimente ictale să fie înregistrate cu ajutorul video-EEG. Dacă acest lucru nu este posibil, rapoartele parentale sugestive pentru SE ar trebui să promoveze investigarea imediată. Istoricul ar trebui să se concentreze pe semiologia evenimentelor, frecvența lor, repetitivitatea – în serie sau unice, modificarea sau întârzierea dezvoltării înainte

de debutul spasmelor, istoricul familial de evenimente similare la sugari și o istorie completă a nașterii și a sarcinii [7, 27, 32]. Totodată, ar trebui să fie identificate elementele neurocutanate, în cazul sclerozei tuberoase, neurofibromatozei sau altor facomatoze. Alte manifestări clinice depistate la examinare pot ajuta, de asemenea, să direcționeze evaluarea către cauzele genetice ale spasmelor infantile.

Descoperirile electroencefalografice din cadrul SE sunt importante. EEG trebuie efectuat cât mai curând posibil în cazul când se suspect SE. De obicei, video-EEG timp de 24 de ore este preferențial [9]. Cu toate acestea, un video-EEG de rutină poate fi o alegere perfectă atunci când se suspectă diagnosticul, mai ales în cazul prezenței hirsaritmiei pe un traseu EEG [33]. Deoarece somnul este o parte importantă a evaluării neurofuncționale, ar trebui depuse toate eforturile pentru a include somnul non-REM ca parte a evaluării EEG la copilul cu SE. Până la 1/3 dintre pacienții cu SE nu vor prezenta hirsaritmie sau pot avea alte anomalii electrografice [32, 34]. Hirsaritmia tipică (*fig. 1*), observată la pacienții cu SE, este un model electografic al unui traseu dezorganizat, cu impulsaii de mare amplitudine (500–1000 μ V), pe un fundal lent, cu descărcări epileptiforme multifocale asociate, cu impulsaii generalizate vizualizate ictal în timpul spasmelor. Cu toate acestea, astfel de traseu nu este prezent în toate cazurile SE, fiind raportată și hirsaritmia modificată (*fig. 2*). În literatură se face referire la Hrachovy și Frost, pentru revizuirea modelului hirsaritmiei și a diverselor variante a acestui model [32]. Însă, nu în toate cazurile SE sunt înregistrate modificările descrise mai sus ale EEG inter-ictal. Caraballo și colab. au urmărit astfel de cazuri și au observat prezența de vârfuri focale, vârfuri bilaterale, vârf și unde lentă sau vârfuri multifocale pe EEG inter-ictal la pacienții cu SE [35]. Unele rapoarte ale spasmelor infantile benigne non-epileptice, cu un EEG normal, relatează un prognostic excelent. Conform datelor actuale, EEG-ul normal exclude diagnosticul de SE [36]. Astfel, EEG este utilizată pentru diagnostic, precum și pentru răspunsul la tratament.

Imagistica creierului nu este necesară pentru definirea diagnosticului SE, însă este cea mai importantă metodă pentru identificarea etiologiei spasmelor. Între 50 și 73 la sută dintre pacienți au o etiologie identificabilă prin imagistică pe rezonanța magnetică (RMN) a creierului [22, 27, 38, 39]. Cu toate acestea, 5-20% dintre pacienți pot avea anomalii nediagnostics [7, 22]. Deoarece scleroza tuberoasă necesită un tratament diferit al SE [28, 39], se recomandă ca RMN cerebrală să fie efectuată înainte de începerea tratamentului. Repetarea examenului imagistic poate

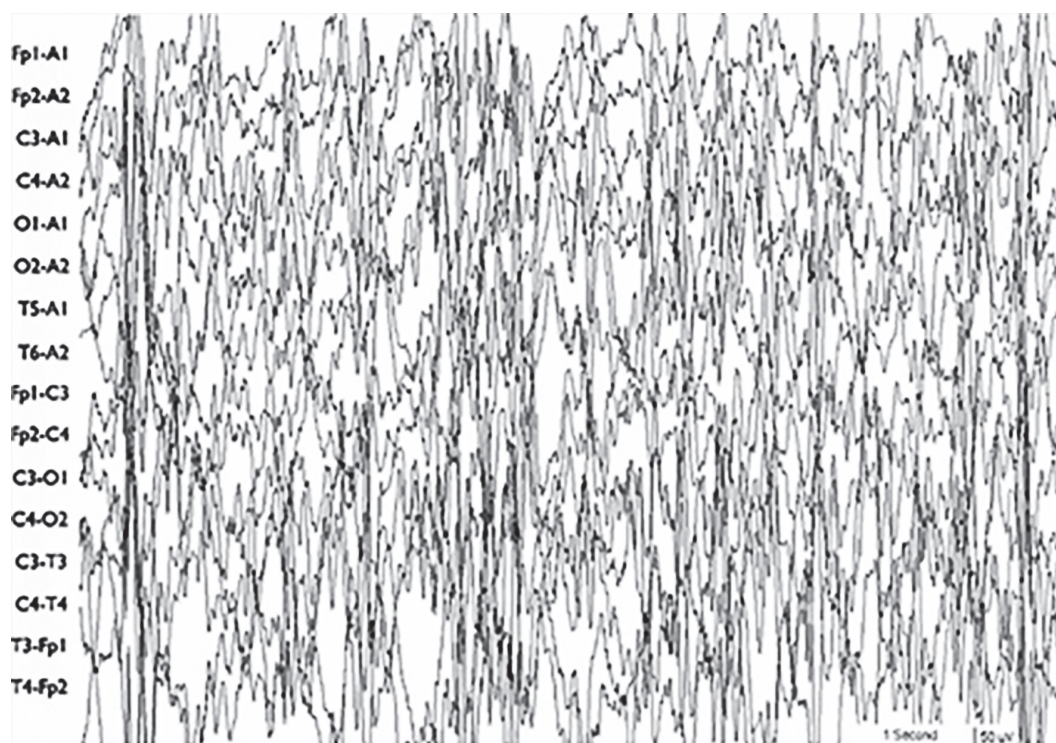


Figura 1. Hipsaritmia tipică. Înregistrare digitală de la un băiat cu vârsta de 6 luni (Hrachovy & Frost, 2008).

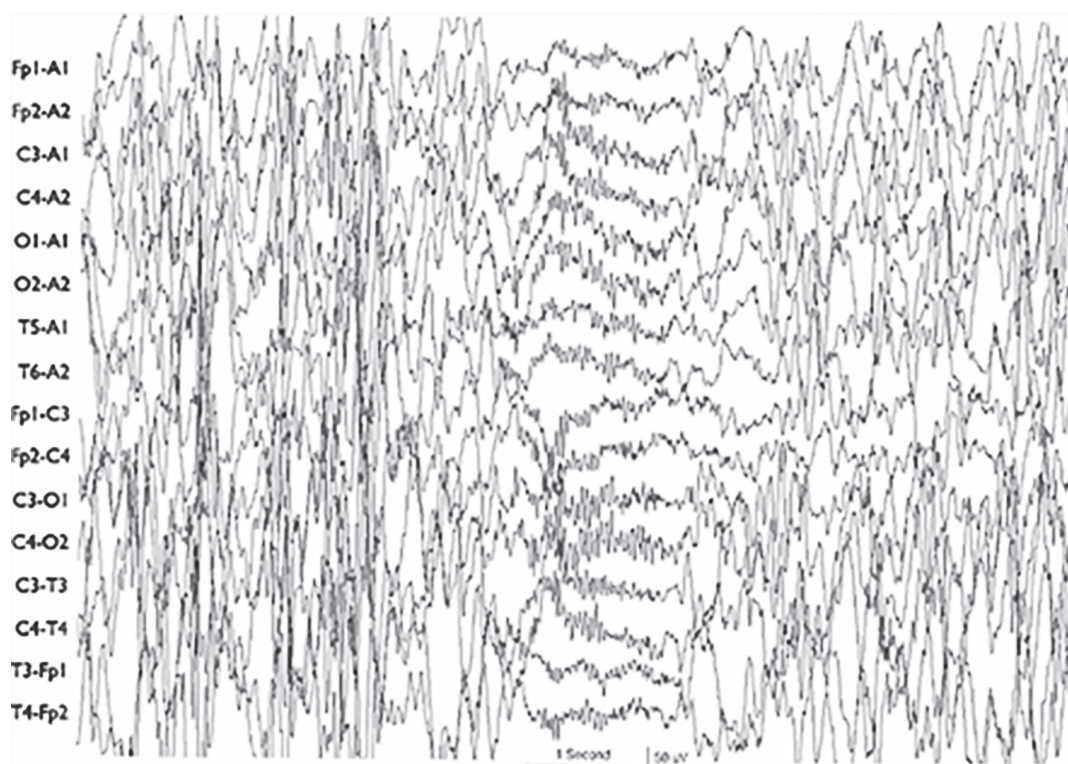


Figura 2. EEG modificată. Înregistrare digitală de la un copil de 6 luni cu SE. Perioadă de atenuare a tensiunii asociată cu activitate rapidă suprapusă (Hrachovy & Frost, 2008).

fi util dacă rezultatele inițiale au fost normale, iar alte testări nu sunt informative [7], acesta poate fi efectuat peste 24-36 de luni, pentru a crește randamentul metodei. Constatările focale pe traseul EEG la pacienții cu crize refractare pot determina necesitatea repetată a examenului mai devreme, deoarece acești pacienți

pot beneficia de rezecție chirurgicală. Tomografia computerizată (CT) nu este considerată o metodă utilă pentru identificarea cauzelor SE, însă este singura metodă disponibilă în unele țări. Cu ajutorul CT pot fi identificate leziunile cerebrale anterioare sau tumorile cerebrale care pot fi cauza SE [22].

După efectuarea examenului neurologic, EEG și RMN cerebrală aproximativ 70% dintre pacienți au un diagnostic stabilit [7]. În SUA există recomandări asupra examinării SE prin alte metode decât numai prin imagistică [40]. Studiile genetice [22] recomandă examinarea unei varietăți de panouri de gene disponibile și gene candidate pentru SE. Mutațiile patogene pot fi identificate la aproximativ 10-23,5% dintre pacienții cu SE fără o etiologie cunoscută, iar variantele cu semnificație necunoscută prezintă 14,8% [22, 41], în special la cei cu retard mental. Printre genele candidate și asociate spasmelor infantile sunt: SCN1A, SCN2A, MAGI2, YWHAD, HIP1, ștergere 9p, duplicări 15q11, GABRB3, translocarea dezechilibrată t [30, 31]; ARX, CDKL5, TSC1 și 2, trisomia 21 [42]; ștergerea 1p36 și mutațiile PNPO sunt posibile în cazurile de epilepsii carentiale piridoxin-dependente cu SE, precum și altele.

Erorile înăscute ale metabolismului sunt detectate la 5% dintre pacienții cu SE [22]. Pacienții cu debut precoce al SE și / sau refractari la tratament, necesită o evaluare suplimentară cu studii metabolice desfășurate, pentru a îmbunătăți etiologia SW [22, 27]. Testările metabolice includ profilul acilcarnitinei, lactatului și glucozei serice, piruvatului și aminoacizilor serici, acizilor organici din urină, metabolizilor neurotransmițători în LCR, inclusiv piridoxal-5'-fosfat.

Tratamentul de prima linie a SE include preparate hormonale sau vigabatrina, la fel și alte preparate. Scopul tratamentului este de a ameliora complet spasmeme. Abordarea unui tratament standardizat al SE prin utilizarea terapiei de prima linie este asociată cu o rată mai mare de succes în încetarea SE la 3 luni de monitorizare [43], eficacitatea tratamentului fiind de obicei determinată în aproximativ 2 săptămâni.

Concluzii:

Spasmele epileptice (SE) stau la baza unei encefalopatii epileptice devastatoare cum este sindromul West (SW), dificil de tratat. Suspectarea SW la etape precoce se face prin prezența oricăror tipuri de spasme, asociate cu o mare varietate electroencefalografică și depresie neuropsihică. Etiologia SW poate fi identificată la 70% sau la mai mulți dintre pacienți și este de așteptat ca aceasta să se îmbunătățească în continuare cu teste genetice disponibile. Examenul electroencefalografic este unica metodă de confirmare a diagnosticului, alături de manifestările clinice existente. Imagistica cerebrală prin RMN rămâne cea mai indicată metodă de diagnostic a etiologiei SE, ghidând deciziile de tratament și prognosticul bolii. Recunoașterea timpurie a SE și a etiologiilor SW este imperativă pentru alegerea diferențiată a preparatului antiepileptic și prevenirea handicapului psi-

homotor. Terapiile de prima linie includ preparatele hormonale sau vigabatrina, scopul tratamentului fiind încetarea completă a spasmelor. Pacienții diagnosticați și tratați în timp util și adecvat, în special cei cu SE criptogenice / idiopatice, au cea mai mare probabilitate de un rezultat normal sau aproape normal. Sunt necesare studii suplimentare asupra SE pentru a compara mai bine tratamentele de prima linie și a determina eficacitatea tratamentelor de a doua linie.

Bibliografie.

1. Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia*. 1993; 34: 671-678.
2. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, et al. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1999; 52: 21-41.
3. Gobbi G, Bruno L, Pini A, Giovanardi Rossi P, Tassinari CA. Periodic spasms: an unclassified type of epileptic seizure in childhood. *Dev Med Neurol Child*. 1987; 29: 766-775.
4. Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H. Infantile spasms in remission may recur as intractable epileptic spasms. *Epilepsy*. 2003; 44: 1592-1595.
5. Eisermann MM, Ville D, Soufflet C, et al. Epileptic spasms with late cryptogenic onset: a neglected early childhood syndrome? *Epilepsy*. 2006; 47: 1035-1042.
6. P Pavone, P Striano, R Falsaperla, et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013 *Brain Dev*. 2014; 36, pp. 739-751.
7. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51:2175-89.
8. Nordphysicianguides.org / Infantile-Spasms. Available online: [http : // nordphysicianguides. org / Infantile-Spasms/](http://nordphysicianguides.org/Infantile-Spasms/).
9. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* 2004; 45:1416-28.
10. Libor Velíšek, JanaVelísková. Modeling epileptic spasms during infancy: Are we heading for the treatment yet? *Pharmacology & Therapeutics*. V. 212, 2020, 107578.
11. PM Jeavons, BD Bower, M Dimitrakoudi. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome" *Epilepsia*, 1973; 14, pp. 153-164.
12. R Riikonen. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1982; 13: 14-23.
13. LD Cowan, LS Hudson. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol*. 1991; 6: 355-364
14. R Riikonen. Epidemiological data of West syndrome in Finland *Brain Dev*. 2001; 23: 539-541.
15. N Senanayake, GC Román. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993; 71: 247-258.

16. MB Duggan. Epilepsy in rural Ugandan children: seizure pattern, age of onset and associated findings. *Afr Health Sci.* 2010; 10: 218-225.
17. International CoPEot & Epilepsy. LAWorkshop on infantile spasms. *Epilepsia.* 1992; 33: 195.
18. PM Brna, KE Gordon, JM Dooley, EP Wood. The epidemiology of infantile spasms. *Can J Neurol Sci.* 2001; 28: 309-312.
19. D Tundidor, A García Patterson, MA María, et al. Perinatal maternal and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus according to fetal sex. *Gend Med.* 2012; 9: 411-417.
20. MH Bellman, EM Ross, DL Miller. Infantile spasms and pertussis immunization. *Lancet.* 1983; 1: 1031-1034.
21. JP Osborne, AL Lux, SW Edwards, et al. The etiology underlying infantile spasms (West syndrome): information from the British Study for Infantile Spasms (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsy.* 2010; 51: 2168-2174.
22. CE Wirrell, RA Shellhaas, C Joshi, et al. How should children with West syndrome be effectively and accurately investigated? Results of the National Consortium of Infantile Spasms. *Epilepsy;* 2015; 56: 617-625.
23. JR Lemke, R Hendrickx, K Geider, et al. GRIN2 B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Ann Neurol;* 2014; 75: 147-154.
24. N Boutry-Kryza, A Labalme, D Ville, et al. Molecular characterization of a cohort of 73 patients with infantile spasm syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015; 58: 51-58.
25. MT Alrifai, MA AlShaya, A Abulaban, M Alfadhel. Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a tertiary care center. *Pediatr Neurol.* 2014; 51: 390-397.
26. AT Berg, SF Berkovic, MJ Brodie, 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: 676-685.
27. Shields WD. Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. *Epilepsy Curr.* 2006; 6:63-9.
28. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2012; 78:1974-80.
29. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004; 19:680-6.
30. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist.* 2010; 16:69-75.
31. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev.* 2001; 23:688-91.
32. Hrachovy RA, Frost JD, Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol.* 2003; 20: 408-25.
33. Gibbs EL, Fleming MM, Gibbs FA. Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spasms. *Pediatrics.* 1954; 13:66-73.
34. Hussain SA, Shinnar S, Kwong G, et al. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia.* 2014; 55:103-7.
35. RH Caraballo, V Ruggieri, G Gonzalez, et al. Infantile spasms without hypsarrhythmia: a study of 16 cases. *Seizure.* 2011; 20: 197-202.
36. C Dravet, N Giraud, M Bureau, et al. Benign myoclonus of early infancy or benign non-epileptic infantile spasms. *Neuropediatrics.* 1986; 17: 33-38.
37. Singer WD, Haller JS, Sullivan LR, et al. The value of neuroradiology in infantile spasms. *J Pediatr* 1982; 100: 47-50.
38. Saltik S, Kocer N, Dervent A. Magnetic resonance imaging findings in infantile spasms: etiologic and pathophysiologic aspects. *J Child Neurol.* 2003; 18:241-6.
39. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004; 62:1668-81.
40. Mytinger JR, Joshi S, Pediatric Epilepsy Research Consortium, et al. The current evaluation and treatment of infantile spasms among members of the Child Neurology Society. *J Child Neurol.* 2012; 27:1289-94.
41. Epilepsy Phenome/Genome Project & Epi4K Consortium. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy. *Annals of Neurology.* 2015; 78:323-8.
42. Sanmaneechai O, Sogawa Y, Silver W, et al. Treatment outcomes of West syndrome in infants with Down syndrome. *Pediatr Neurol.* 2013; 48:42-7.
43. Fedak EM, Patel AD, Heyer GL, et al. Optimizing Care With a Standardized Management Protocol for Patients With Infantile Spasms. *J Child Neurol.* 2015; 30.