



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia
IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia

Presidio Ospedaliero Provinciale Santa Maria Nuova
Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia
Dipartimento Materno Infantile
Neuropsichiatria Infantile
Il Direttore DOTT. CARLO FUSCO

IL TRATTAMENTO DEGLI SPASMI INFANTILI: *WHAT'S NEW?*

Dott.ssa Rebecca Biagetti

Medico in Formazione Specialistica

Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile

Università degli studi di Modena e Reggio Emilia



INTRODUZIONE: spasmi infantili e sindrome di West

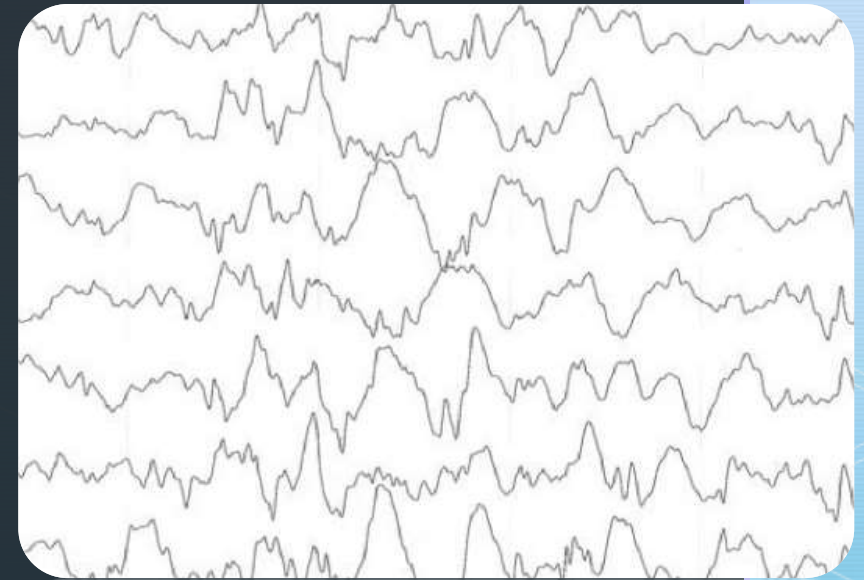
Gli spasmi infantili (IS) sono una delle encefalopatie epilettiche più comuni della prima infanzia.

Sono caratterizzati da 3 elementi:

- **SPASMI EPILETTICI:** brevi ed improvvise flessioni, estensioni o movimenti misti del collo, del tronco e degli arti superiori e inferiori. Simmetrici o asimmetrici. In clusters, tipicamente al risveglio. Durata 1-2 s, seguiti da una fase tonica fino a 10 s. Dopo le crisi, possibili irritabilità o sonnolenza. Sguardo fisso o deviato. Possibile coinvolgimento cardio-respiratorio (es: desaturazione).
Subtle spasms: movimenti del mento, sbadigli, rantoli, smorfie facciali o attività motoria focale.
- **IPSARITMIA:** pattern EEG interictale caratterizzato da un'attività di fondo disorganizzata, con onde lente di ampiezza elevata, associate ad anomalie tipicamente a tipo punta. Non è sempre presente e l'EEG può mostrare pattern atipici.
- **ARRESTO - REGRESSIONE DELLO SVILUPPO.**

La **sindrome di West (WS)** è il sottotipo più frequente di IS (90%).

Si manifesta più frequentemente entro i 12 mesi di vita, con un picco tra i **4 ei 7 mesi**.



Eziologia: un fenotipo, molte cause

Strutturali	<ul style="list-style-type: none">• <u>Encefalopatia ipossico-ischemica (10%)</u>;• <u>Sindromi malformative complesse</u>: s. di Down, s. di Miller Dieker, s. di Angelman, s. di Pallister-Killian, s. di William-Beuren, s. PEHO, s. di Aicardi-Goutières;• <u>Ictus perinatale (8%)</u>;• <u>Sclerosi tuberosa (7%)</u>;• <u>Leucomalacia ed emorragie intraventricolari (5%)</u>• Microcefalia;• Lissencefalia.
Infettive	<ul style="list-style-type: none">• Meningiti• Meningoencefaliti
Metaboliche	<ul style="list-style-type: none">• Fenilchetonuria;• Malattie mitocondriali (deficit del complesso piruvato deidrogenasi, deficit del complesso I, II, IV);• Malattia di Menkes;• Deficit di vitamina B12;• Xantomatosi cerebrotendinea
Genetiche	ARX, CDKL5, TSC 1 e 2, SCN1A, STXBP1, CASK, ALG12, PNPO, ADSL, SLC2A1, SPTAN1, LISI

Spasmi
sintomatici

Nel 35% dei casi l'eziologia rimane sconosciuta → spasmi **criptogenici**.

Approccio diagnostico

1) INQUADRAMENTO CLINICO

2) ESAMI STRUMENTALI

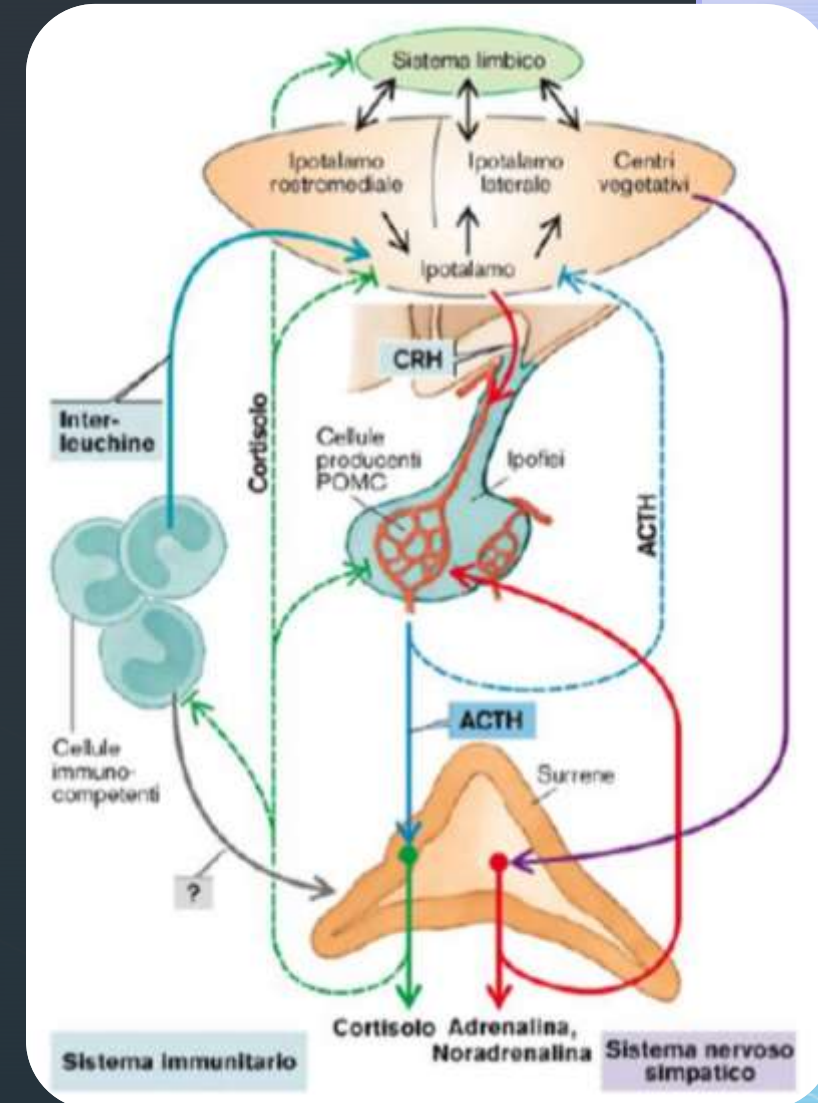
- **EEG:** monitoraggio EEG-video prolungato (24 h) o registrazione EEG prolungata di 2/4 h per registrare un evento ictale e includere un ciclo sonno-veglia completo.
- **RM encefalo:** se la prima RM è normale, ripeterla dopo 6 mesi. Permette di identificare: danno ipossico-ischemico, emorragie, malformazioni dello sviluppo corticale (es: TSC con tubercoli corticali, lissencefalia, polimicrogiria, NF), malformazioni vascolari, tumori, infezioni.

3) ESAMI EMATICI di routine (emocromo con formula, glicemia, elettroliti ed EGA, lattato, ammonio, funzionalità epatica e renale) e specifici a seconda del sospetto eziologico.

L'iter diagnostico procede con: esame delle urine, analisi del liquor, biopsia cutanea e muscolare, indagini genetiche (CGH Array, NGS, WES).

Il percorso finale comune: perché si usa l'ACTH?

- A prescindere dalla causa, nei soggetti con IS è stato dimostrato un aumento della secrezione di CRH → aumento dell'eccitabilità neuronale e spasmi.
- I recettori di CRH sono più abbondanti nella prima infanzia: gli IS si manifestano tra 4° e 7° mese a prescindere che la causa sia prenatale, perinatale o postnatale.
- L'ACTH esogeno iperattiva l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e tramite feedback negativo riduce l'espressione genica CRH.
- Il trattamento con corticosteroidi NON ha efficacia paragonabile a quella di ACTH quindi l'effetto antiepilettico dell'ACTH è determinato sia da una "via indiretta" che coinvolge l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ma anche da una "via diretta", indipendente dall'asse, che attiva i recettori specifici della melanocortina.



RISULTATI

- ❖ Gli spasmi infantili sono una delle forme di epilessia più difficili da trattare. La **diagnosi precoce** e un **l'avvio tempestivo del trattamento** sono gli elementi fondamentali per ottenere una risposta efficace.
- ❖ Il trattamento farmacologico di prima linea si basa sull'utilizzo di **ormone adrenocorticotropo (ACTH), corticosteroidi (Prednisolone) e Vigabatrin (VGB)**.
- ❖ Questi farmaci vengono utilizzati con diverse modalità e variazioni di dosaggio, a seconda dell'esperienza di ciascuna istituzione.

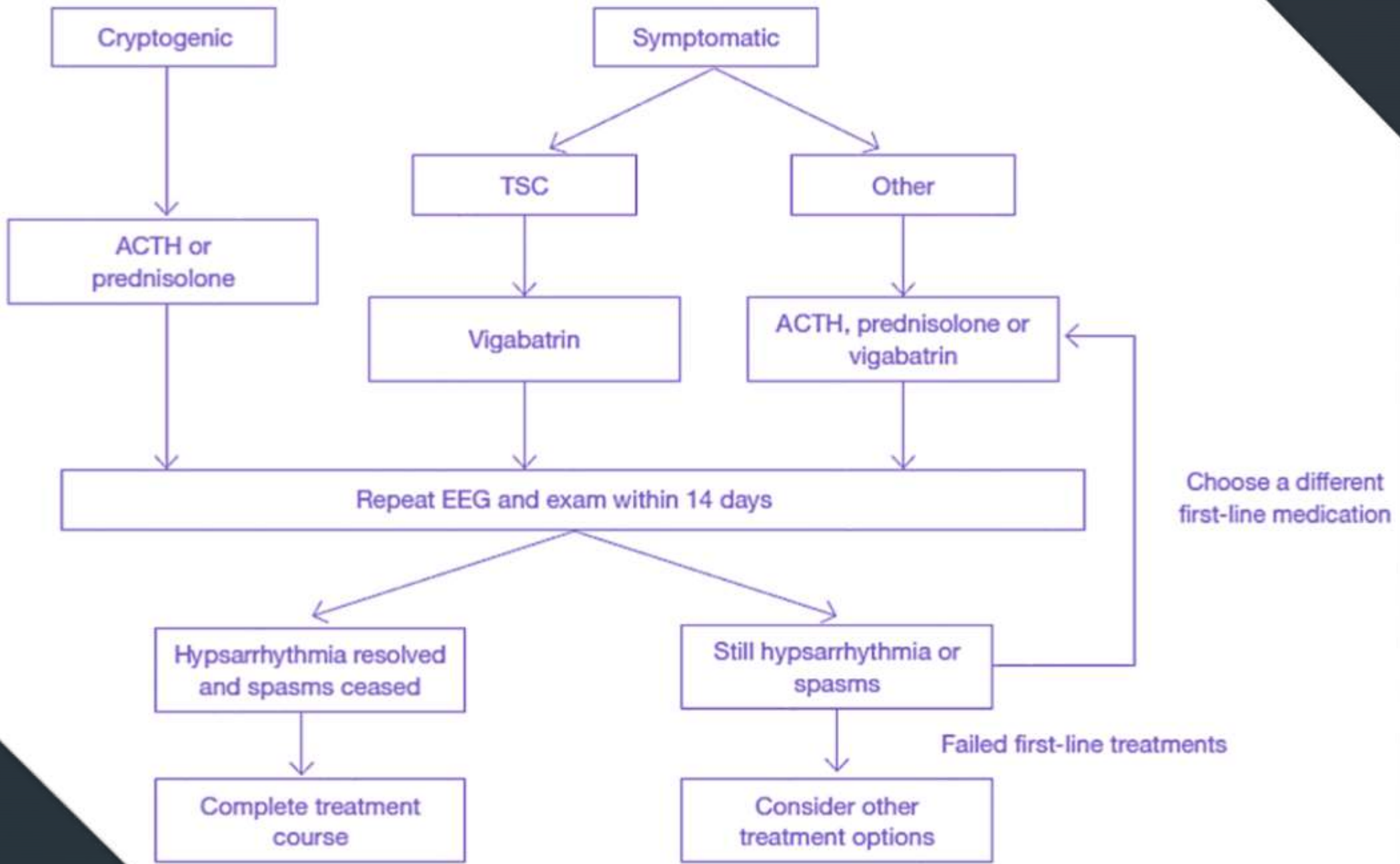
Il protocollo dell'AUSL di Reggio Emilia

Il nostro protocollo prevede:

- ❑ **Esami pre-trattamento:** EEG (ipsaritmia), ECG, eco cardio , RX torace, emocromo, glicemia, creatininemia, elettroliti.
- ❑ **Trattamento con:**

Piridossina (vitamina B6)	ACTH 0,0125 mg/kg/die i.m.	Vigabatrin
50 mg/kg/die per os 1 settimana per escludere l'epilessia piridossina-dipendente (rapido miglioramento degli spasmi e dell'EEG)	- Tutti i giorni per la 1° e 2° settimana - A giorni alterni per la 3° e la 4° settimana - 2 volte/settimana per la 5° e la 6° settimana	- 30 mg/kg/die per os 3 giorni - 60 mg/kg/die altri 3 giorni - 90 mg/kg/die altri 3 giorni - 120 mg/kg/die altri 2 giorni

- ❑ **Controlli durante il trattamento:** a 7 giorni dosaggio elettroliti, a 14 giorni EEG, dosaggio elettroliti ed emocromo, a 22 giorni dosaggio elettroliti, a 28 giorni EEG, dosaggio elettroliti ed emocromo, a 35 giorni dosaggio elettroliti.



ACTH (Synacthen®)

- È il farmaco di prima scelta per il trattamento degli IS ma non esiste un protocollo terapeutico unico per il suo utilizzo.

Le basse dosi sono efficaci quanto le alte dosi per il trattamento a breve termine?

Autori	Trattamento	N. di pazienti	Eziologia	Risultati (18 mesi)
Fayyazzi et al., 2020	ACTH 0,1 mg/die	16	<ul style="list-style-type: none">• Conosciuta 25 (78%), di cui strutturale 17 (53%)• Sconosciuta 7 (22%)	Remissione elettroclinica nell'81% dei pazienti senza differenza significativa tra i gruppi (P=0,16).
	ACTH 0,25 mg/die	16		

Modalità di somministrazione: settimana 1: una volta al giorno; settimana 2: una volta ogni due giorni; settimana 3: due volte a settimana; settimana 4: una volta alla settimana; settimana 5-8: una volta ogni due settimane. Trattamento di 2 mesi.

Differenza significativa nella distribuzione degli effetti collaterali legati ad ACTH, più frequenti nel gruppo ad alte dosi.

SYNACTHEN 0,25 mg/1 mL soluzione iniettabile Tetracosactide esacetato

Documento reso disponibile da AIFA il 27/09/2017

Infezioni ed infestazioni	Aumentata predisposizione alle infezioni, ascesso
Alterazioni del sangue e del sistema linfatico	Leucocitosi
Alterazioni del sistema endocrino	Irregolarità mestruali, sindrome di Cushing, mancanza di risposta secondaria corticosurrenale e ipofisaria. Particolarmente in periodi di stress, p. es. dopo un trauma, un intervento chirurgico o una malattia; diminuita tolleranza ai carboidrati, iperglicemia, manifestazioni di un diabete mellito latente, irsutismo.
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Aumento di appetito, ipokaliemia, deficit di calcio, ritenzione di sodio, ritenzione idrica.
Disturbi psichiatrici	Disturbi mentali (vedere anche le "Opportune precauzioni d'impiego").
Alterazioni del sistema nervoso	Cefalea, vertigini, convulsioni. Pressione intracraniale benigna con papilloedema, generalmente dopo il trattamento
Disturbi oculari	Cataratta subcapsulare posteriore, aumento della pressione intraoculare, glaucoma, esoftalmo.
Alterazioni cardiache	Insufficienza cardiaca congestizia, aumento della pressione arteriosa. In casi isolati può verificarsi ipertrofia miocardia reversibile in neonati e bimbi trattati per lunghi periodi con alti dosaggi.
Alterazioni del sistema vascolare	Tromboembolismo, vasculite necrotizzante.
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Ulcera peptica con possibile perforazione ed emorragia, pancreatite, distensione addominale, esofagite ulcerativa.
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Atrofia cutanea, petecchie ed ecchimosi, eritema, aumento della sudorazione, acne e pigmentazione cutanea.
Alterazioni dell'apparato muscolo scheletrico e tessuto connettivo	Osteoporosi, debolezza muscolare, miopatia steroidea, perdita di massa muscolare, fratture da compressione vertebrale, necrosi asettica delle teste femorali e omerali, fratture patologiche delle ossa lunghe, rotture tendinee.
Disordini generali ed alterazioni del sito di somministrazione	Reazioni da ipersensibilità (vedere anche le "Opportune precauzioni d'impiego" e gli "Effetti indesiderati correlabili a tetracosactide"), aumento di peso, difficoltà di cicatrizzazione, inibizione della crescita.

Prednisolone

Autori	Trattamento	N. di pazienti	Eziologia	Risultati
Wanigasinghe et al., 2017	Prednisolone orale 40-60 mg/die 2 settimane poi riduzione graduale	48	<ul style="list-style-type: none">• Conosciuta 68%• Sconosciuta 24%	<u>3 mesi, 64,6%</u> 6 mesi, 58% 12 mesi, 56%
	ACTH i.m. a lunga durata d'azione 40 - 60 UI a giorni alterni	49	<ul style="list-style-type: none">• Valutazione incompleta 7%	<u>3 mesi, 38,8%</u> (P = 0,01) 6 mesi, 45% (P = 0,19) 12 mesi, 40% (P = 0,13)

Il controllo degli spasmi a 3 mesi era significativamente migliore dopo trattamento con Prednisolone. Il controllo degli spasmi a 6 e 12 mesi ed il rischio di recidiva dopo la remissione iniziale erano invece simili nei due gruppi.

- In altri studi (Gowda et al., 2019) non è stata trovata alcuna differenza significativa tra i soggetti trattati con ACTH vs Prednisolone.
- Effetti collaterali comuni sono immunosoppressione e infezioni, ipertensione, insufficienza renale.

Vigabatrin (Sabril[®], Lundbeck[®])

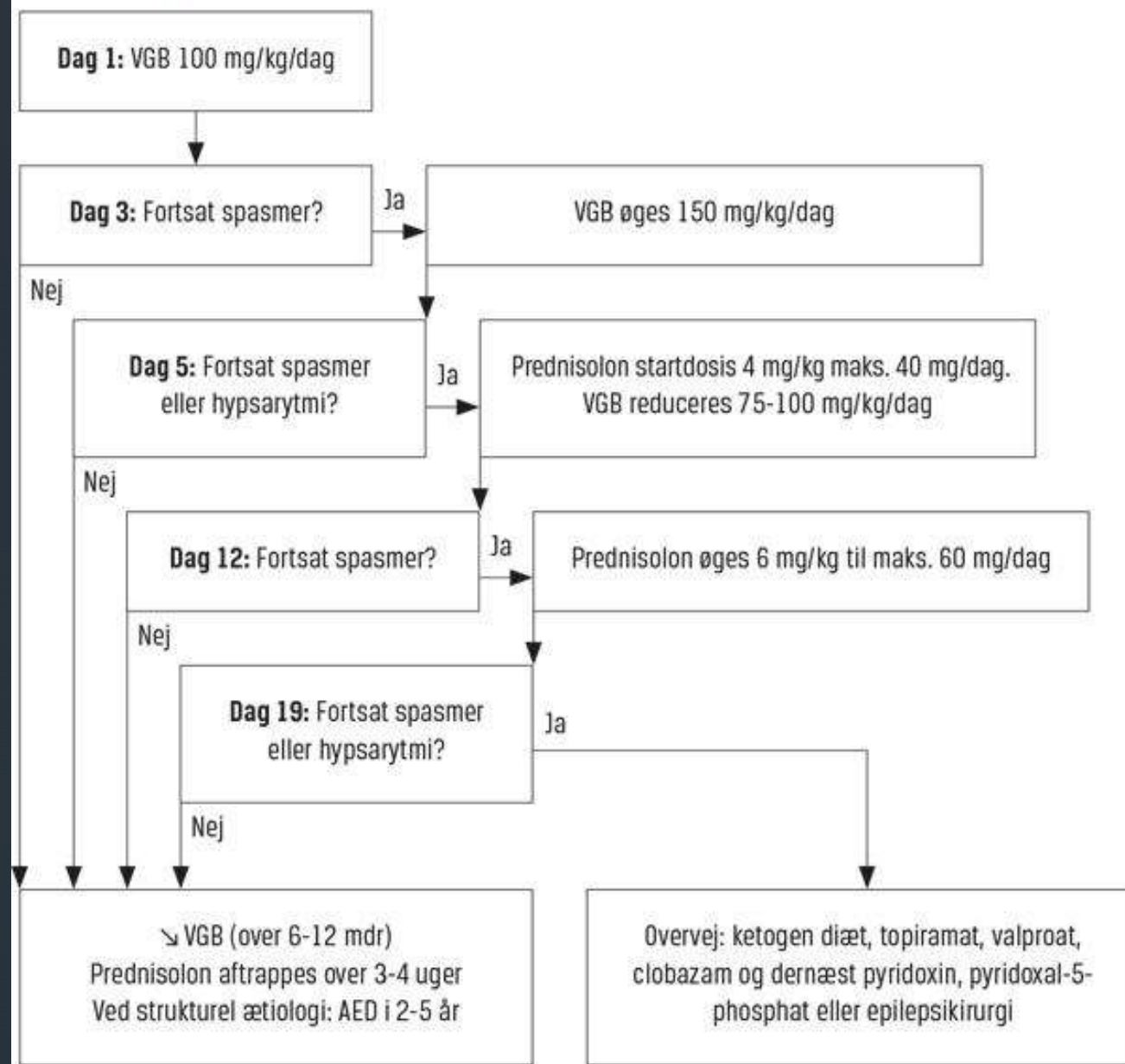
- Il Vigabatrin (VGB) è un AED che inibisce il catabolismo del GABA, agendo come substrato suicida sulla GABA-transaminasi, responsabile della degradazione del GABA.
- È il farmaco di prima scelta nel trattamento degli IS causati da TSC.
- Viene somministrato per via orale e rapidamente assorbito, un grande vantaggio per i pazienti pediatrici.
- L'effetto avverso più temuto del VGB è la **tossicità retinica** irreversibile, che si verifica nel 21-34% dei soggetti trattati con questo farmaco per più di 6 mesi. L'incidenza è invece molto bassa se il trattamento dura meno di un anno.
- Più recentemente, questo farmaco è stato associato ad anomalie di segnale reversibili e asintomatiche nel talamo e nei gangli della base denominate “anomalie cerebrali associate al VGB” (VABAM).
- È ancora della massima importanza verificare se il VGB abbia un'efficacia terapeutica simile a quella della terapia ormonale nei pazienti con IS senza TSC.

Il protocollo danese (2020)

Préel M, Møller RS, Miranda MJ, Hoei-Hansen CE. [Infantile spasms]. Ugeskr Læger. 2020 Apr 6;182(15)

Il Vigabatrin viene utilizzato come prima scelta in molti Paesi, tra cui la Danimarca, che possiede un protocollo nazionale unico per il trattamento degli IS.

FIGUR 2 / Flow chart for handling af infantile spasmer.



AED = anti-epileptic drug; VGB = vigabatrin.

La terapia combinata ACTH - Vigabatrin

ICISS (2017): la terapia ormonale combinata Prednisolone/ACTH + VGB è superiore in termini di risultati alla sola terapia ormonale?

Autori	Trattamento	N. di pazienti	Risultati (libertà dagli spasmi tra il giorno 14 e 42)
O'Callaghan et al., 2017	Terapia combinata Prednisolone 40–60 mg/die o ACTH 0,5–0,75 mg (40 UI) a giorni alterni + Vigabatrin 100 mg/kg/die	186	133 (72%)
	Prednisolone 40–60 mg/die o ACTH 0,5–0,75 mg (40 UI) a giorni alterni	191	108 (57%)

p=0,002

È stata utilizzata la randomizzazione a blocchi, stratificando il numero di soggetti assegnati a ciascun gruppo sulla base alla presenza/assenza di fattori che potessero aumentare il rischio di compromissione dello sviluppo e al trattamento ormonale, assegnato casualmente o scelto dai genitori. Sono stati esclusi i pazienti con TSC.

Dopo 2 settimane, riduzione del Prednisolone: 40 mg al giorno, poi 20 mg, poi 10 mg. La terapia ormonale terminata al giorno 29. Il VGB è stato somministrato alla stessa dose fino a 3 mesi dall'inizio del trattamento, poi la dose è stata ridotta in 4 settimane.

Il trattamento ormonale associato a Vigabatrin è più efficace del solo trattamento ormonale.

Piridossina (Benadon®)

- La piridossina, come terapia aggiuntiva all'ACTH o al Prednisolone, è stata utilizzata con risultati contraddittori.
- In uno studio pilota condotto nel 2018 da Kunnanayaka et. al., 62 bambini IS con caratteristiche cliniche ed EEG comparabili sono stati divisi in due gruppi:
 - Gruppo 1: trattamento con Prednisolone orale;
 - Gruppo 2: trattamento combinato con Prednisolone e Piridossina.
- Non sono stati registrati effetti benefici significativi nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1.

Terapie alternative

L'utilizzo di terapie non standard come trattamento di prima linea risulta essere associato a un tasso di risposta peggiore.

Le opzioni disponibili sono:

- **Altri antiepilettici:** diversi farmaci antiepilettici sono stati proposti per il trattamento degli IS tra cui il più promettente sembra essere il **topiramato in monoterapia**. Tuttavia, non sono ancora stati raggiunti risultati significativi che permettano di inserire AED diversi dal Vigabatrin all'interno di protocolli.
- **Terapia chirurgica:** il trattamento chirurgico è raramente indicato per IS e può essere eseguito solo quando viene riconosciuta e ben documentata una genesi focale e dopo il fallimento del trattamento farmacologico.

Terapie alternative

- **Dieta chetogenica:** riduzione dei carboidrati e aumento di grassi e proteine.

Autori	Trattamento	N. di pazienti	Eziologia	Remissione elettroclinica giorno 28 senza VGB	Remissione elettroclinica giorno 28 con VGB
Dressler et al., 2019	ACTH 150 UI/m ² per 2 settimane e riduzione graduale	16	Conosciuta 11 (69%) Sconosciuta 5 (31%)	80%	62%
	Dieta chetogenica	16	Conosciuta 7 (44%) Sconosciuta 8 (66%)	47% (P = 0,02)	69%

Tassi di recidiva:

- Senza precedente trattamento con VGB → 29% KD e 56% ACTH (p = 0,13).
- Con precedente trattamento con VGB → 16% KD e 43% ACTH (p = 0,09).
- Gli effetti avversi che hanno richiesto un intervento medico si sono verificati più spesso nel gruppo ACTH (30% con KD, 94% con ACTH, p < 0,001).
- Con trattamento precedente con VGB, KD è efficace almeno quanto l'ACTH per la remissione a breve termine ed è associato a tassi di recidiva più bassi rappresentando così un appropriato trattamento di seconda linea.

GESTIONE DEGLI SPASMI INFANTILI DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19

I pazienti con IS corrono un rischio maggiore di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 per le frequenti ospedalizzazioni.

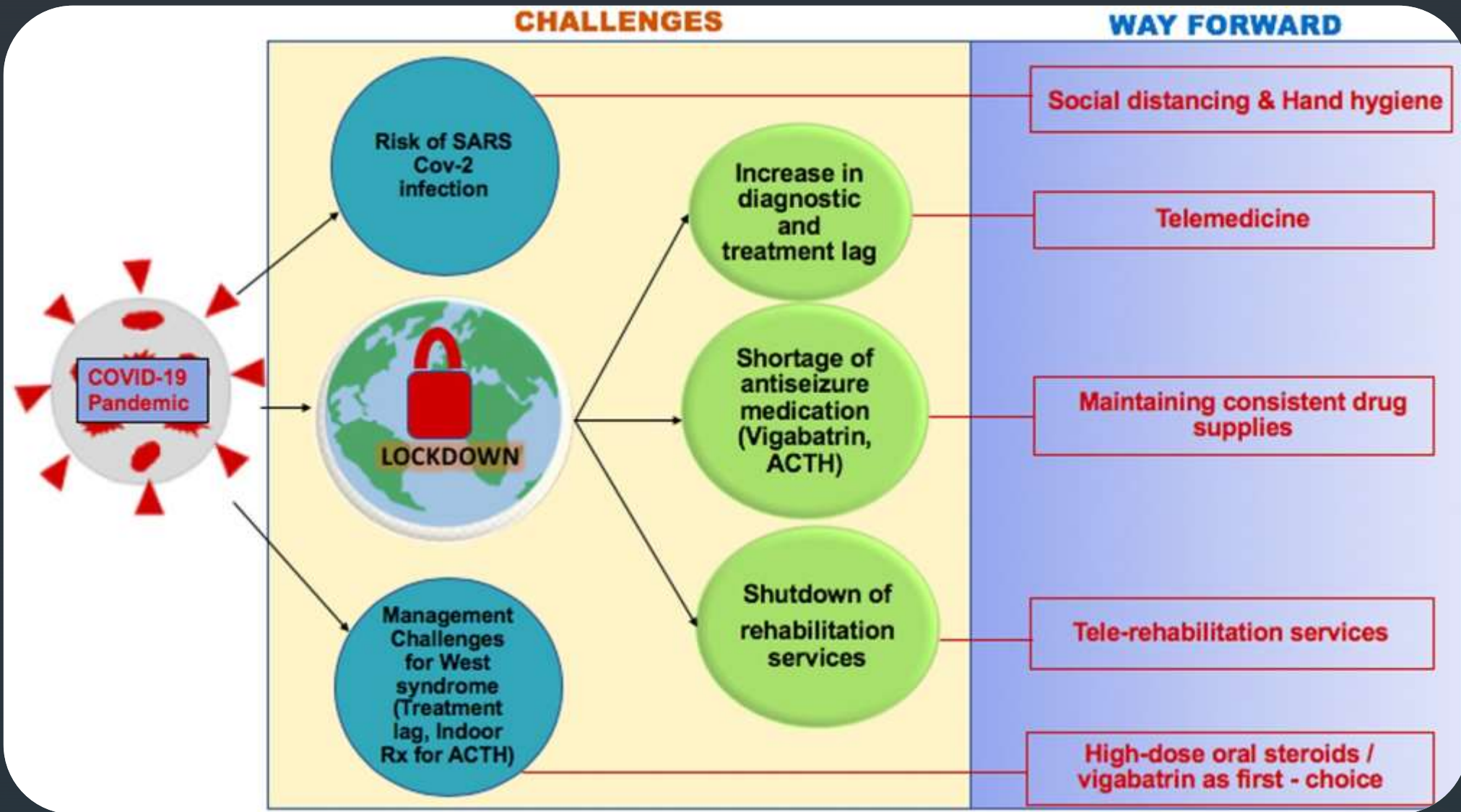
Cosa fare se un bambino con IS contrae l'infezione?

- Proseguire la terapia con ACTH essendo l'opzione terapeutica più efficace;
- Passare alla terapia con Prednisolone durante la fase attiva dell'infezione.

INDIVIDUALIZZARE la decisione!

Interazioni farmacologiche: Lopinavir (LPV) e Atazanavir (ATV) tendono ad aumentare i livelli di corticosteroidi inibendo CYP3A4 e richiedono un aggiustamento della dose.





Sahu JK, Madaan P, Chand P, Kumar A, Linn K, Mynak ML, Poudel P, Wanigasinghe J. Management of West syndrome during COVID-19 pandemic: A viewpoint from South Asian West Syndrome Research Group. *Epilepsy Res.* 2020 Nov;167:106453. doi: 10.1016/j.eplesyres.2020.106453.

PROSPETTIVE FUTURE

Le **terapie geniche** mirate a correggere la disfunzione molecolare/cellulare alla base rappresentano la prospettiva terapeutica futura per gli IS.

In particolare, sono in corso trial su:

- **Rapamicina/Everolimus**, mirati alla via mTOR, per il trattamento degli IS associati a sclerosi tuberosa (geni TSC1/TSC2);
- **Memantina** che ha come bersaglio il recettore della proteina actina GRIN2 A che codifica una subunità del recettore NMDA;
- **Retigabina (ezogabina)** per il trattamento degli IS correlati alla mutazione di KCNQ2.

CONCLUSIONI

- *La strategia terapeutica per gli IS non è cambiata molto negli ultimi due decenni.*
- *Il trattamento di prima linea rimane quello con ACTH/Prednisolone e VGB.*
- *L'ACTH a basso dosaggio è raccomandato vista l'efficacia paragonabile ed il minor rischio di eventi avversi rispetto all'ACTH ad alte dosi.*
- *Il trattamento combinato con Prednisolone/ACTH + Vigabatrin sembra essere più efficace del solo trattamento con ACTH.*
- *La valutazione dell'efficacia di trattamenti alternativi necessita ancora di studi multicentrici e con campioni più numerosi per fornire un livello più elevato di evidenza. Tuttavia, la dieta chetogenetica, se preceduta da trattamento con VGB, è risultata efficace quanto l'ACTH nel controllo breve termine degli IS ed è associata a ridotti tassi di recidiva a lungo termine.*
- *Le terapie geniche mirate a correggere la disfunzione molecolare/cellulare di base rappresentano la prospettiva terapeutica futura per gli IS.*

Bibliografia

- Jia JL, Chen S, Sivarajah V, Stephens D, Cortez MA. Latitudinal differences on the global epidemiology of infantile spasms: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 29;13(1):216. doi: 10.1186/s13023-018-0952-x.
- Rudzka-Dybała M, Szczepanik E, Terczyńska I. Wzorce zapisu EEG u dzieci z zespołem Westa [Patterns of the EEG records in children with West Syndrome]. *Przegl Lek.* 2015;72(11):694-6. Polish.
- Pavone P, Polizzi A, Marino SD, Corsello G, Falsaperla R, Marino S, Ruggieri M. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2020 Dec;41(12):3547-3562. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5.
- 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 Nov;45(11):1416-28. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x.
- Wilmshurst JM, Ibekwe RC, O'Callaghan FJK. Epileptic spasms - 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure.* 2017 Jan;44:81-86. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.021.
- Wheless JW, Gibson PA, Rosbeck KL, Hardin M, O'Dell C, Whittemore V, Pellock JM. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. *BMC Pediatr.* 2012 Jul 25;12:108. doi: 10.1186/1471-2431-12-108.
- Gul Mert G, Herguner MO, Incecik F, Altunbasak S, Sahan D, Unal I. Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. *Int J Neurosci.* 2017 Nov;127(11):1012-1018. doi: 10.1080/00207454.2017.1289379.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev.* 2014 Oct;36(9):739-51. doi: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.
- Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 2011 Dec;45(6):355-67. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.010.

Bibliografía

- Appleton RE. *Investigations in West Syndrome: Which, When and Why*. *Pediatr Neurol Briefs*. 2015 Jun;29(6):42. doi: 10.15844/pedneurbriefs-29-6-1.
- Brunson KL, Avishai-Eliner S, Baram TZ. *ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability*. *Int Rev Neurobiol*. 2002;49:185-97. doi: 10.1016/s0074-7742(02)49013-7.
- Brunson KL, Khan N, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. *Corticotropin (ACTH) acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotropin-releasing hormone gene expression*. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):304-12.
- Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, Snead OC 3rd; *Child Neurology Society; American Academy of Neurology*. *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 Jun 12;78(24):1974-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e2cf.
- Fayyazi A, Eslamian R, Khajeh A, Dehghani M. *Comparison of the Effect of High and Low Doses of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) in the Management of Infantile Spasms*. *Iran J Child Neurol*. 2020 Spring;14(2):17-25.
- Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Attanapola G. *Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin on immediate and continued spasm control in West syndrome*. *Pediatr. Neurol* 2015; (53): 193-199.
- Gowda VK, Narayanaswamy V, Shivappa SK, Benakappa N, Benakappa A. *Corticotrophin-ACTH in Comparison to Prednisolone in West Syndrome - A Randomized Study*. *Indian J Pediatr*. 2019 Feb;86(2):165-170. doi: 10.1007/s12098-018-2782-1.
- Sun LR, Bosemani T, Smith-Hicks CL. *Neuroimaging Abnormalities in a Child With Infantile Spasms on High-Dose Vigabatrin*. *Pediatr Neurol*. 2017 Feb;67:109-110. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.004.
- Hussain SA, Tsao J, Li M, Schwarz MD, Zhou R, Wu JY, Salamon N, Sankar R. *Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent*. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):674-682. doi: 10.1111/epi.13712
- Ko A, Youn SE, Chung HJ, Kim SH, Lee JS, Kim HD, Kang HC. *Vigabatrin and high-dose prednisolone therapy for patients with West syndrome*. *Epilepsy Res*. 2018 Sep;145:127-133. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.06.013.
- Prével M, Møller RS, Miranda MJ, Hoei-Hansen CE. *[Infantile spasms]*. *Ugeskr Laeger*. 2020 Apr 6;182(15):V10190597. Danish
- Kunnanayaka V, Jain P, Sharma S, Seth A, Aneja S. *Addition of pyridoxine to prednisolone in the treatment of infantile spasms: A pilot, randomized controlled trial*. *Neurol India*. 2018 Mar-Apr;66(2):385-390. doi: 10.4103/0028-3886.227281.

Bibliografía

- O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Likeman M, Lux AL, Mackay M, Mallick AA, Newton RW, Nolan M, Pressler R, Rating D, Schmitt B, Verity CM, Osborne JP; participating investigators. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):33-42. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0.
- Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Mar/Apr;40(2):63-84. doi: 10.1097/WNF.000000000000200.
- Nariai H, Beal J, Galanopoulou AS, Mowrey WB, Bickel S, Sogawa Y, Jehle R, Shinnar S, Moshé SL. Scalp EEG Ictal gamma and beta activity during infantile spasms: Evidence of focality. *Epilepsia*. 2017 May;58(5):882-892. doi: 10.1111/epi.13735.
- Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, Gröppel G, Porsche B, Abraham K, Mühlebner A, Samueli S, Male C, Feucht M. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2019 Mar;60(3):441-451. doi: 10.1111/epi.14679.
- Sahu JK, Madaan P, Chand P, Kumar A, Linn K, Mynak ML, Poudel P, Wanigasinghe J. Management of West syndrome during COVID-19 pandemic: A viewpoint from South Asian West Syndrome Research Group. *Epilepsy Res*. 2020 Nov;167:106453. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106453.
- Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, Pape L, Tönshoff B, Schaefer F, Tullus K. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul;4(7):e17-e18. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30145-0.
- Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *E cancer medical science*. 2020 Mar 30;14:1023. doi: 10.3332/ecancer.2020.1023.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Berkowitz N, Niolat J, Jóźwiak S. Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. *PLoS One*. 2016 Jun 28;11(6):e0158476. doi: 10.1371/journal.pone.0158476.
- Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, Fuentes-Fajardo K, Adams DR, Markello T, Golas G, Simeonov DR, Holloman C, Tankovic A, Karamchandani MM, Schreiber JM, Mullikin JC; PhD for the NISC Comparative Sequencing Program; Tiffet CJ, Toro C, Boerkoel CF, Traynelis SF, Gahl WA. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Mar 1;1(3):190-198. doi: 10.1002/acn3.39.
- Kalappa BI, Soh H, Duignan KM, Furuya T, Edwards S, Tzingounis AV, Tzounopoulos T. Potent KCNQ2/3-specific channel activator suppresses in vivo epileptic activity and prevents the development of tinnitus. *Neurosci*. 2015;35(23):8829-8842. doi: 10.1523/jneurosci.5176-14.201

S	See the signs	Clusters of sudden, repeated, uncontrolled movements like head bobs or body crunching
T	Take a video	Record the symptoms and talk to your doctor immediately
O	Obtain diagnosis	Confirm an irregular brain wave pattern with an EEG test
P	Prioritize treatment	End spasms to minimize developmental delays

Infantile Spasms

GRAZIE PER
L'ATTENZIONE