

TRATAMENTUL SPASMELOR INFANTILE

Felicia Buruiană, Doina Pleșca*, D. Dragomir**

REZUMAT

Autorii prezintă o trecere în revistă a noilor date referitoare la tratamentul spasmelor infantile.

Sunt abordate pe rând hormonoterapia (ACTH, corticosteroizii), anticonvulsivantele clasice care s-au dovedit mai eficiente în spasmele infantile (benzodiazepinele, acidul valproic), dar și anticonvulsivantele de generație nouă, cum ar fi vigabratinul. Cu titlu informativ sunt menționate diverse alte încercări terapeutice, ca vitamina B₆, imunoglobulinele de administrare intravenoasă.

Tratamentul chirurgical rezervat unora din cazurile refractare la terapia medicamentoasă, este prezentat în ultima parte a articolului.

Cuvinte cheie: spasme infantile, epilepsie, copil.

ABSTRACT
Treatment of infantile spasms

The authors present a review of the current therapeutic methods in infantile spasms.

The following therapies are reviewed: hormone therapy (ACTH, steroid therapy), conventional anticonvulsant agents with proved efficacy in infant spasms, new anticonvulsant drugs (i.e. Vigabatrin). Other therapeutic measures with less proven efficacy are also presented, like B₆, vitamin and i.v. immunoglobulins.

Surgical treatment is reserved for those cases refractory to the medical treatment and is discussed at the end of the article.

Key words: infantile spasms, epilepsy, child.

Spasmele infantile ca entitate clinică au fost descrise pentru întâia oară în 1841 de West. De atunci și până în prezent, mecanismul patogenetic care stă la baza producerii acestui tip particular de epilepsie a sugarului și copilului mic a rămas practic necunoscut. În consecință, terapia curentă rămâne empirică, ea nefiind bazată pe cunoștințe teoretice, nici în ceea ce privește boala în sine, nici în ceea ce privește mecanismul de acțiune al multiplelor medicamente folosite.

Toți autorii sunt de acord că scopul tratamentului la un copil cu spasme infantile îl reprezintă controlul crizelor și ameliorarea prognosticului intelectual. În acest sens, se pot formula câteva reguli generale privind tratamentul spasmelor infantile (Dulac O. 1994):

1. Spasmele infantile sunt aproape întotdeauna refractare la anticonvulsivantele standard, o posibilă excepție fiind benzodiazepinele și acidul valproic.
2. ACTH sau steroizii orali determină o reducere semnificativă până la controlul total al crizelor la 50 - 60% din pacienți.
3. ACTH natural este de preferat formelor sintetice, părând să aibă mai puține efecte adverse.
4. Pacienții cu vârste mai mici răspund mai bine la tratament.
5. Prognosticul final al acestor pacienți este în general rezervat și depinde în mare măsură de etiologie, dezvoltarea neuropsihică preexistentă, prezența sau absența altor convulsii și de vârsta pacientului la debutul crizelor.

Unii autori consideră că la această listă ar trebui adăugat și intervalul între debutul crizelor și inițierea tratamentului, dar această opinie nu este unanimă.

În literatura medicală există încă numeroase controverse în privința tratamentului spasmelor infantile. Aceste

controverse încep cu alegerea tratamentului celui mai eficient (ACTH, steroizi orali, acid valproic, benzodiazepine etc.) și continuă cu impactul asupra prognosticului final al tratamentului precoce sau tardiv față de debutul crizelor, importanța tratamentului însuși la un pacient cu retard mental și anomalie cerebrală preexistentă, doza optimă a medicamentului ales, precum și durata tratamentului din momentul în care se obține controlul spasmelor.

1. ACTH și steroizii orali

Efectul steroizilor orali asupra convulsiilor a fost raportat în 1942 când Mc Quarrie și colab. au observat efectul deoxicorticosteronului. În 1950, Hoefler și Glaser au demonstrat că atât ACTH-ul cât și cortizonul au ca efect o încetinire a activității electrice cerebrale.

Primul raport privind eficacitatea ACTH-ului în tratamentul crizelor de convulsii ale copilului datează din 1950 și aparține lui Klein și Livingston. În 1958, Sorel și Dusancy-Bauloye, raportează răspunsul dramatic la terapia cu ACTH la o serie de copii cu spasme infantile. Această descoperire a fost confirmată în anii următori și de alți autori. Tot atunci a fost stabilit și beneficiul corticoterapiei orale în această entitate. De la data apariției acestor rapoarte și până în prezent, au fost publicate extrem de numeroase studii, majoritatea retrospective și cu scheme terapeutice diferite.

Mulți autori au arătat în studiile lor că nu există o diferență în privința eficacității între ACTH și steroizii orali și de asemenea că nu există un beneficiu cert al tratamentului pe termen lung în spasmele infantile. În 1983, Lombroso raportează un studiu efectuat pe 72 de pacienți cu spasme infantile criptogenice, tratați cu ACTH în doză de 110 ui/m²/zi sau prednison 2 mg/kg/zi. El nu găsește diferențe între ACTH și prednison pe termen scurt, dar observă ca ACTH-

*Dr. Felicia Buruiană, șef lucrări; dr. Doina Pleșca; prof. Dr. Dimitrie Dragomir - Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii "Dr. Victor Gomoiu", București

ul a dat rezultate superioare în ce privește evoluția neuropsihică și frecvența scăzută a altor tipuri de crize. În același studiu, Lombroso demonstrează că inițierea precoce a tratamentului cu ACTH are efecte favorabile atât în ce privește controlul crizelor, cât și în evoluția neuropsihică ulterioară. Snead și colab., într-un studiu publicat în 1989, aduc argumente în favoarea ACTH-ului, arătând că au obținut controlul crizelor în 90% din cazuri cu ACTH în doză de 150 ui/m²/zi față de 40% din cazuri cu prednison 2 mg/kg/zi. Aicardi (1994, 1998) se pronunță și el în favoarea ACTH-ului.

Un alt dezacord se referă la doza optimă de ACTH. Hrachovy, într-un studiu efectuat în 1994, afirmă că dozele mari de ACTH (150 ui/m²/zi) nu s-au demonstrat mai eficiente ca dozele mici (20 ui/zi). Lombroso, în studiul citat anterior, folosește însă doze mari de ACTH (110 ui/m²/zi). Snead (1989) obține controlul crizelor în 90% din cazuri folosind 150 ui/m²/zi de ACTH. Un studiu amplu, efectuat de Baram și colab., în 1996 este cert în favoarea dozelor mari de ACTH care determină controlul crizelor în 86% din cazuri. Alți autori nu cred în avantajele oferite de dozele mari de ACTH. Mai recent, Aicardi (1994, 1998), Vigeveno și Cilio (1997) recomandă și ei doze mici de ACTH de ordinul 10 - 40 ui/zi. Heiskala și colab. (1997) propun o terapie individualizată cu ACTH, începând cu 3 ui/kg/zi, doză care se crește progresiv până la maximum 12 ui/kg/zi, în funcție de răspunsul terapeutic. Așa cum era de așteptat, cazurile criptogenice au răspuns la doze mici, în timp ce cazurile simptomatice au necesitat doze mai mari.

Durata optimă a hormonoterapiei este diferit apreciată de diverși autori, de la 2 săptămâni la mai multe luni. Aicardi (1998) recomandă limitarea corticoterapiei la 4 - 6 săptămâni.

Dulac și colab. (1994) recomandă următoarea schemă terapeutică: se începe cu 0,4 - 0,6 mg/zi tetracosactid, intramuscular, timp de 7 zile; apoi doza se scade progresiv pe o durată de 20 - 30 zile. Dacă nu se obține răspuns terapeutic în câteva zile, eșecul este probabil chiar dacă se prelungește tratamentul. Dacă se alege ACTH, se administrează 20 ui/zi 2 săptămâni; dacă se obține controlul crizelor, se continuă tratamentul timp de 4 - 6 săptămâni. Dacă nu se obține răspuns terapeutic, doza se poate crește la 30 ui/zi, continuându-se tratamentul timp de 4 săptămâni.

Se pare ca unele cazuri răspund electiv la ACTH sau corticosteroizi, astfel încât diverși autori propun comutarea tratamentului de pe ACTH pe steroizi orali sau invers în cazul eșecului terapeutic cu una din variante. Răspunsul la tratamentul hormonal este de tipul "tot sau nimic", astfel încât tratamentele de lungă durată practic nu au justificare, nefăcând decât să crească riscul efectelor adverse.

Efectele adverse sunt mai severe și mai frecvente în cazul folosirii ACTH-ului față de steroizii orali și în cazul tetracosactidului față de ACTH. Virtual, toți copiii vor dezvolta trăsături cushingoide, unii vor prezenta HTA. Medicul trebuie să fie permanent alertat de riscul infecțiilor severe, al glicozuriei, al dezechilibrelor metabolice.

Un efect advers suplimentar al tratamentului cu ACTH este pseudoatrofia cortico-subcorticală care nu este întotdeauna reversibilă și care poate determina apariția unui hematom subdural. Studii cu SPECT au arătat o scădere globală a perfuziei corticale în cazul administrării dozelor mari de steroizi sau ACTH, mecanism care se presupune că ar explica această pseudoatrofie cerebrală. De aceea este obligatoriu ca investigația neuroimagică inițială să fie efectuată anterior inițierii terapiei hormonale.

ACTH sau steroizii orali realizează controlul spasmelor

în 50 - 70% din cazuri și normalizarea traseului electroencefalografic într-o proporție ceva mai mică. Recăderile apar la 20 - 35% din pacienți după oprirea tratamentului hormonal.

Efectul pe termen lung al tratamentului, dacă există, este mai puțin evident, o dezvoltare psihică aproape normală se poate atinge doar la 50% din pacienții cu spasme infantile criptogenice sau la 10% din toate cazurile, indiferent de etiologie.

Mecanismul de acțiune al ACTH în spasmele infantile este mult discutat, la fel de mult și în strânsă legătură cu mecanismul patogenetic al spasmelor infantile, și el obscur. S-a presupus că CRF (corticotrophin-releasing factor), peptid epileptogen, ar putea avea rol în patogenia spasmelor infantile. El acționează la nivelul hipofizei crescând eliberarea de ACTH. Acesta, împreună cu glucocorticoizii, inhibă metabolismul și secreția CRF prin feed-back. S-a postulat că un stress specific sau o anumită injurie în perioada critică de dezvoltare neurologică determină o hiperproducție de CRF, rezultatul fiind hiperexcitabilitatea neuromusculară și convulsiile. Numărul de receptori pentru CRF în creierul sugarului atinge un maximum urmat de o reducere spontană cu vârsta, aceasta determinând probabil rezoluția spontană a spasmelor infantile. Dacă ar fi așa, atât ACTH cât și cortizonul ar acționa prin inhibarea secreției de CRF.

2. Benzodiazepinele

Benzodiazepinele care au fost raportate ca fiind eficiente în spasmele infantile sunt nitrazepamul, clonazepamul, clorazepatul și clobazamul.

Clonazepamul s-a dovedit a avea eficiență în tratamentul spasmelor infantile, dar mai mică decât ACTH (Aicardi, 1998) și majoritatea autorilor sunt de acord că nu ar trebui considerat medicament de elecție, deși în anii '80 se puneau mari speranțe în el. Despre clobazam și clorazepat există date puține care să sugereze că ar putea fi utile.

Situația este alta în ceea ce privește nitrazepamul, care pare a fi benzodiazepina de elecție în tratamentul spasmelor infantile (Dulac și colab., 1994). Dreifuss și colab. (1986) raportează un studiu efectuat pe 52 de pacienți cu spasme infantile, pe o durată de 4 săptămâni, în care compară eficiența terapeutică a nitrazepamului și a ACTH-ului, fără a găsi diferențe semnificative. Majoritatea autorilor preferă totuși hormonoterapia. Dulac (1994) recomandă folosirea anticonvulsivantelor în general, și a nitrazepamului în special, fie în cazul eșecului sau al contraindicației hormonoterapiei, fie în "cură de consolidare", după succesul hormonoterapiei (ex. nitrazepamul, timp de 6 luni).

Benzodiazepinele, mai cu seamă nitrazepamul, pot fi folosite și la începutul tratamentului, ca medicație de primă alegere. În cazul eșecului terapeutic, considerat dacă după 3 - 4 zile de administrare a unei doze optime nu se obține controlul crizelor, este indicată inițierea hormonoterapiei.

Doza inițială de clonazepam este de 0,01 - 0,03 mg/kg/zi, în 2 - 3 prize; doza se crește progresiv cu 0,02 - 0,05 mg/kg la 3 zile până la obținerea efectului terapeutic, până la apariția efectelor adverse sau până la o doză de întreținere de 0,3 - 0,5 mg/kg/zi, repartizată în 3 - 4 prize zilnice (V. Popescu și colab., 1991; Dulac O. și colab. 1994).

Nitrazepamul se administrează în doză inițială de 0,15 mg/kg/zi, care se crește progresiv până la obținerea controlului crizelor sau la maximum de 1 mg/kg/zi, doza

zilnică fiind repartizată în 3 - 4 prize zilnice.

O limită majoră a benzodiazepinelor o reprezintă efectele lor adverse care includ somnolență, hipotonie, hipersecreție bronșică, sialoree, ultimele două fiind mai frecvent raportate în cursul tratamentului cu clonazepam, dar putând fi induse și de nitrazepam. Aceasta poate constitui o problemă atunci când pacientul cu spasme infantile este un copil sever handicapat. Utilitatea benzodiazepinelor este limitată și de dezvoltarea toleranței la efectele anticonvulsivante.

3. Acidul valproic

Proprietățile sale antiepileptice au fost descoperite în timp ce era folosit ca vehicul pentru alte substanțe anticonvulsivante. El s-a dovedit a fi un foarte eficient, deși întrucâtva toxic, anticonvulsivant cu spectru larg. Studii foarte numeroase au raportat controlul spasmelor infantile într-un procent de 20 - 45%.

Într-un studiu prospectiv pe 22 copii cu spasme infantile, Siemes și colab. (1988) au raportat că acidul valproic în doze variind de la 45 la 100 mg/kg/zi a realizat un control al crizelor în 65% din cazuri în primele 3 luni de la inițierea tratamentului și la 75% din cazuri după un an. Dyken și colab. (1985) au demonstrat că acidul valproic poate fi eficient la unii copii care nu au răspuns la terapia cu ACTH sau steroizi orali.

Mai recent, alți autori raportează folosirea unor doze foarte mari de valproat în tratamentul spasmelor infantile, doze de ordinul 100 - 300 mg/kg/zi. Astfel, Prats și colab. (1994) și Ohtsuka și colab. (1994) au raportat, folosind astfel de doze, un control al spasmelor la 40 - 65% din cazuri și ameliorarea evoluției mentale.

Limita majoră în folosirea acidului valproic, chiar în doze admise de majoritatea autorilor, de 20 - 70 mg/kg/zi și cu atât mai mult în dozele uriașe menționate anterior o reprezintă potențiala sa toxicitate. Cele mai de temut efecte adverse sunt insuficiența hepatică fulminantă și pancreatita, ambele potențial amenințătoare de viață. Frecvența insuficienței hepatice fulminante în cursul tratamentului cu acid valproic este estimată la 1:50000 pacienți tratați, factorii de risc fiind politerapia și vârsta sub 2 ani. Cum pacienții cu spasme infantile au în marea lor majoritate vârsta sub 2 ani, prin definiție ei sunt expuși riscului complicațiilor terapiei cu acid valproic. Scheffner și colab. (1988) au calculat riscul hepatotoxicității acidului valproic la 1:5000 pacienți. Debutul clinic al insuficienței hepatice fulminante nu este precedat de o perioadă de creștere a transaminazelor. Deci, dacă în tratamentul spasmelor infantile se alege acidul valproic, acesta ar trebui să fie unicul anticonvulsivant folosit, iar probele funcționale hepatice ar trebui obținute înaintea inițierii tratamentului și frecvent pe parcursul acestuia.

4. Vigabatrinul

Dintre noile anticonvulsivante, vigabatrinul pare cel mai promițător în tratamentul spasmelor infantile.

Mecanismul său de acțiune se bazează pe inhibiția ireversibilă a GABA-transaminazei, cea mai importantă enzimă de degradare a GABA, rezultatul fiind o creștere a concentrației GABA în creier până la 300%.

Un studiu pilot multicentric pe copii a demonstrat eficacitatea vigabatrinului și în epilepsiile refractare cu crize generalizate, cum ar fi sindromul West. Un alt studiu, adresat

în mod specific spasmelor infantile (Chiron și colab., 1991) a raportat rezultate impresionante la 70 de pacienți refractari la altă medicație, inclusiv cea steroidică. S-a obținut o reducere de peste 50% în frecvența spasmelor infantile la 68% dintre pacienți, iar rezoluția crizelor s-a observat la 43% din copii. Efectul s-a instalat foarte rapid, în cursul primei săptămâni de tratament și s-a menținut pe termen lung la 55% dintre pacienții care au răspuns la tratament. Medicamentul a fost bine tolerat de sugari, doar 25% prezentând efecte adverse în general ușoare, somnolență sau excitabilitate.

Datorită eficacității sale evidente și a mai bune toleranțe comparativ cu steroizii și cu alte anticonvulsivante, în 1992 Appleton a propus vigabatrinul ca terapie de primă linie în spasmele infantile. Studiile preliminare cu vigabatrin ca monoterapie de primă linie în spasmele infantile au fost efectuate pe 4 (Buti și colab. 1991), 15 (Appleton și Monteil-Viecca, 1992) și respectiv 6 copii (Vles și colab. 1993) care au fost apoi urmăriți timp de 12 luni. În acest interval de timp, 50% dintre pacienți au prezentat absența totală a spasmelor, dar la jumătate dintre ei au apărut ulterior recăderi. Rezultatele acestor studii au fost treptat confirmate de tot mai mulți autori, astfel că în prezent tot mai mulți sunt cei care recomandă vigabatrinul ca terapie de primă alegere în spasmele infantile, tinzând să înlocuiască hormonoterapia.

Un studiu comparativ între vigabatrin și ACTH (Vigevano și Cilio, 1997) a demonstrat o eficiență terapeutică ceva mai scăzută a vigabatrinului față de ACTH, dar o toleranță incomparabil mai bună, chiar la dozele mari ce par a fi necesare în controlul spasmelor infantile 100 - 150 mg/kg/zi). Studiul menționat scoate în evidență diferențele de răspuns terapeutic în funcție de etiologia spasmelor infantile. Astfel, vigabatrinul s-a dovedit mai eficient în malformațiile corticale, în displaziile corticale multifocare, mai ales în scleroza tuberoasă. ACTH a determinat un răspuns terapeutic mai bun la pacienții cu leziuni hipoxic-ischemice perinatale. Eficacitatea vigabatrinului și ACTH s-a dovedit aproximativ egală în spasmele infantile criptogenice. S-a observat că pacienții tratați cu vigabatrin au prezentat mai puține recăderi.

Răspunsul terapeutic la vigabatrin diferă în funcție de etiologie, vigabatrinul reprezentând în prezent medicația de prima linie în spasmele infantile din scleroza tuberoasă. De asemenea, răspunsul terapeutic este mai bun la copiii sub 2 ani și în particular la cei sub 6 luni (durată mai scurtă a bolii? permeabilitate crescută a barierei hemato-encefalice?) și dacă tratamentul este administrat precoce față de momentul debutului spasmelor.

Urmărirea pacienților aflați în tratament cu vigabatrin a arătat că 40% dintre cei cu scleroză tuberoasă și spasme infantile au prezentat crize parțiale chiar dacă spasmele au fost total controlate. Deși unii pacienți au continuat să mai prezinte convulsii, parametrii lor cognitivi și comportamentali s-au îmbunătățit substanțial (Jambaqué, 1992). Acest efect special al vigabatrinului nu este încă precis explicat, dar există tot mai multe dovezi că în scleroza tuberoasă o salvă de spasme ar putea reprezenta un tip particular de generalizare secundară pornind de la o descărcare focală din zona tuberculilor majori. Modificarea aspectului clinic al crizelor, de la spasme la crize focale, ar susține această ipoteză, dat fiind că vigabatrinul previne generalizarea secundară.

Doza adecvată de vigabatrin în tratamentul spasmelor infantile este de 100 - 150 mg/kg/zi; dacă se obține răspuns terapeutic, acesta se instalează rapid, în mai puțin de o săptămână. În prezent, se recomandă începerea tratamentului cu vigabatrin și comutarea pe terapia hormonală dacă nu se

obține controlul spasmelor în decurs de o săptămână (Aicardi, 1998). La dozele menționate, vigabatrinul pare să controleze spasmele într-un procent de 50 - 60%, cu efecte adverse mai reduse și o rată a recăderilor mai scăzută față de ACTH. În consecință, tot mai multe studii susțin în prezent superioritatea vigabatrinului în controlul spasmelor infantile simptomatice în general, rolul său în tratamentul spasmelor infantile din scleroza tuberoasă în special fiind unanim recunoscut.

5. Alte tratamente medicamentoase

Deși hormonoterapia și anticonvulsivantele menționate reprezintă cele mai frecvente opțiuni terapeutice, în literatura medicală sunt menționate și alte încercări mai puțin acceptate.

Unii autori (Pietz și colab., 1993; Ohtsuka și colab., 1994) au raportat că dozele mari de piridoxalfosfat ar fi eficiente în 40% din spasmele infantile criptogenice, dar în numai 10% dintre cele simptomatice. Dozele folosite au variat între 30 și 400 mg/kg/zi. Alternativ, alți autori nu au constatat un răspuns semnificativ la piridoxină în monoterapie și au sugerat asocierea ei cu doze mici de ACTH.

Arizumi și colab. (1987) au raportat o ameliorare dramatică la 6 pacienți cu spasme infantile criptogenice și unul cu spasme infantile simptomatice, în urma administrării de imunoglobuline i.v. Tratamentele cu imunoglobuline i.v. au fost făcute pe serii mici de pacienți (Echenne și colab., 1991).

Folosirea thyrotropin-releasing-hormon-ului (TRH) s-a bazat pe raportarea unei corelații între supresia secreției de tiroxină indusă de ACTH și răspunsul clinic. În plus, s-a constatat că un analog al TRH ar fi eficient în tratamentul unor forme de crize mioclonice. Matsumoto și colab., în 1987, au efectuat un studiu comparativ între ACTH și TRH la pacienții cu spasme infantile. Ei au obținut un control de 53% cu TRH față de 75% cu ACTH. Doza de TRH a fost de 0,5 - 1 mg, administrată i.m. sau i.v. Efectele adverse au fost negliabile.

6. Tratamentul chirurgical

Paralel cu progresul rapid al neuroimagingului, a devenit tot mai evident că unele cazuri de sindrom West sunt asociate cu anomalii cerebrale focale de diverse etiologii. Ca urmare a rapoartelor sporadice despre cazuri cu evoluție favorabilă în urma exciziei chirurgicale a unor focare lezionale structurale sau metabolice, interesul pentru explorarea opțiunilor chirurgicale la copiii cu convulsii refractare la tratamentul medicamentos a crescut considerabil.

Branch și Dyken (1979) au fost primii care au sugerat că excizia unei leziuni anatomice ar putea duce la oprirea spasmelor. Ei au raportat cazul unui sugar de 7 luni cu spasme infantile, retard psihomotor și hirsutism la care excizia unui papilom de plex coroid din ventriculul lateral stâng a avut ca urmare dispariția spasmelor și o dezvoltare normală. În continuare, au fost raportate tot mai multe cazuri în care excizia chirurgicală a leziunii anatomopatologice diagnosticate prin CT sau RMN a fost eficientă în controlul spasmelor infantile. Aceste leziuni au fost foarte diverse incluzând tumori (astrocitoame, ependimoame) precum și pahigirie focală, porencefalie, hemimgalencefalie, heterotopii, hamartoame.

Rezultatele în ansamblu favorabile ale tratamentului chirurgical al leziunilor anatomice asociate cu spasme

infantile, împreună cu constatarea că persistența unei asemenea leziuni se asociază cu IQ scăzut dacă nu este îndepărtată au impus concluzia că intervenția chirurgicală trebuie avută în vedere imediat ce se relevă caracterul refractar la terapia medicamentoasă. Se pune întrebarea dacă pacienții cu spasme infantile sensibile la tratamentul medical, dar cu leziune anatomică evidentă pe CT sau RMN trebuie supuși intervenției chirurgicale. Majoritatea autorilor recomandă temporizarea acesteia câtă vreme crizele pot fi controlate prin tratament medical. Observația că anumiți pacienți cu sindrom West cu trăsături focale (spasme asimetrice, crize parțiale asociate, hirsutism asimetric) nu aveau leziuni anatomice sau structurale imagistice a impus efectuarea în aceste cazuri de studii imagistice funcționale.

În 1990, Chugani și colab. au raportat o serie de 5 sugari cu sindrom West care prezentau arii focale de hipometabolism cortical la PET, fără corespondent lezional anatomic sau structural. Toți sugarii aveau spasme infantile refractare la tratamentul medicamentos. Patru din cei cinci sugari au suferit rezecții corticale focale ghidate de localizarea cu ajutorul PET a zonelor de hipometabolism. Intraoperator, s-a efectuat electrocorticografie în scopul ghidării extinderii rezecției. S-a găsit o foarte bună corelație între localizarea metabolică și localizarea cortexului epileptogen la electrocorticografia intraoperatorie la fiecare din cele patru cazuri tratate chirurgical. După rezecția corticală, s-a înregistrat atât încetarea spasmelor, cât și o ameliorare a funcției cognitive. Examinarea histopatologică a țesutului rezecat a arătat displazie corticală în fiecare caz.

Evoluția postoperatorie poate fi foarte bună la unii copii cu spasme infantile, mai ales la cei cu arii epileptogene vizualizate la PET. Un copil, cu o perioadă de urmărire de 5 ani și 2 luni, nu numai că a avut o dezvoltare normală, dar a fost integrat la școală într-un program pentru copii dotați (Chugani și colab., 1993). Alți copii cu focare definite la PET și cu o perioadă de urmărire considerabilă au evoluat relativ bine, dar prezentau un oarecare grad de retard. Nu este clar de ce acești copii nu au ajuns la o dezvoltare normală. Se pare că există o corelație între rezultatele postoperatorii slabe (persistența spasmelor, întârzierea în dezvoltarea psihomotorie) și persistența unor mici zone suplimentare hipometabolice la distanță de zona excizată.

Devine din ce în ce mai clar că în anumite cazuri de sindrom West foarte atent selectate, rezecția chirurgicală a cortexului epileptogen poate determina remisiunea convulsiilor și ameliorarea dezvoltării neuropsihice. Criteriile de selecție a cazurilor pentru tratament chirurgical includ (Chugani, 1994): crizele intratabile medicamentos, aspect focal al EEG, anomalii focale neuroimagingice (toți acești copii trebuie să prezinte leziuni anatomice la CT/RMN sau funcționale la PET/SPECT). Convergența între aspectul focal clinic, EEG și neuroimagingic constituie condiția necesară pentru indicația de tratament chirurgical.

Calosotomia anterioară și totală a fost considerată o alternativă atunci când rezecția focală nu a fost posibilă, dar rezultatele obținute nu sunt încurajatoare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Aicardi J.:** Infantile spasms and related syndromes in *Aicardi J. (ed.): Epilepsy in children, 2nd edition, 1994, Raven Press, New York, cap. 3, pag. 18 - 44*
2. **Aicardi J.:** Epilepsy and other Seizure Disorders, in *Aicardi J. (ed.): Descases of the nervous system in childhood,*

2nd edition, 1998, Mac Keith Press, London, cap. 16, pag. 581 - 584

3. **Appleton R.E., Monteil-Viecca:** Vigabatrin in infantile spasms, *Why add-on? Lancet*, 1992, 341, 962

4. **Ariizumi M., Baba K., Hibios:** Immunoglobulin therapy in the West syndrome, *Brain Development*, 1987; 9; 422 - 425

5. **Baram T.Z., Mitchell W.G., Tournay A.:** High dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study, *Pediatrics*, 1996, 97, 375 - 379

6. **Chiron C., Dulac O., Bulteau C.:** Study of regional cerebral blood flow in West syndrome, *Epilepsia*, 1993; 34, 707 - 715

7. **Chugani H.T., Shelds W.D., Shewmon D.A.:** Infantile spasms I: PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment, *Ann. neurol.* 1990; 324, 324 - 326

8. **Chugani H.T.:** Treatment of infantile spasms in *Dulac O., Chugani H.T., Bernardo Dalla Bernadina (eds.): Infantile spasms and West syndrome*, 1994, W.B. Saunders Company LTD, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo, cap. 22, 244 - 267

9. **Dreifuss F., Farwell J., Holmes G.:** Infantile spasms. Comparative trial of nitrazepam and corticotropin, *Arch. Neurol.*, 1986; 43, 1107 - 1110

10. **Dulac O., Pinard J.M., Ploutin P.:** Infantile spasms associated with cortical dysplasia and tuberous sclerosis, In: *Guerrini R., Andermann F., Canapiccini R. (eds.) - Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*, 1996, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New-York, cap. 27, 217 - 227

11. **Dyken P.R., Durant R.H., Minden D.B.:** Short term effects of valproate on infantile spasms, *Ped. Neurol.*, 1995, 1, 34 - 37

12. **Heiskala H., Riikonen R., Santavuori P.:** West syndrome: individualized ACTH therapy. *Brain and Development*, 1996, 18, 456 - 460

13. **Harachovy R.A., Glaze D.G.:** High dose, long

duration vs. low-dose, short duration corticotropin therapy for infantile spasms. *Journal of Pediatrics*, 1994; 124, 803 - 806

14. **Jambaqué I.:** Cognitive troubles in infantile spasms, *6th Congress of the ICNA, Bueno Aires*, 1992

15. **Lombroso C.T.:** A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations, *Epilepsia*, 1983; 24, 135 - 158

16. **Matsumoto A., Kumagai T., Takeuchi T.:** Clinical effects of thyrotropin-releasing hormone for severe epilepsy in childhood: a comparative study with ACTH therapy. *Epilepsia*, 1987; 28, 49 - 55

17. **Ohtsuka Y., Murashima I., Ohtahara S.:** Treatment and prognosis of West syndrome, *Journal of Epilepsy*, 1994, 4, 279 - 284

18. **Popescu V., Dragomir D., Arion C.:** Spasmele infantile (encefalopatia mioclonică infantilă cu hipsaritmie), *Pediatrica*, 1991, 1 și 2, 1 - 36

19. **Popescu V., Dragomir D., Arion C.:** Spasmele infantile în *Convulsiile și epilepsia la copil*, Editura Medicală, București, 1989, 329 - 330

20. **Prats J.M., Garaizar C., Rua M.J.:** Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate; initial response and follow-up. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1991, 33, 617 - 625

21. **Riikonen R.:** A long term follow-up study of 214 children the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*, 1982, 13; 14 - 23

22. **Scheffner D., Konig S., Rauterberg-Ruland I.:** Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia*, 1988; 29, 530 - 542

23. **Siemes H., Spohr H.L.:** Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study, *Epilepsia*, 1988, 29, 553 - 560

24. **Snead O.C.:** Other antiepileptic drugs: Adrenocorticotrophic hormone (ACTH). In *Levy R. (ed.): Antiepileptic drugs*, Raven Press, New-York, 1989, 905 - 912

25. **Vigevano F. Cilio M.R.:** Vigabatrin versus ACTH as first line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsy*, 1997; 12, 1270 - 1274