

HADJIU SVETLANA, CALCÎI CORNELIA, FEGHIU LUDMILA, CUZNEȚ LUDMILA,
LUPUȘOR NADEJDA, ROTARU ADRIAN, GRÎU CORINA, SPRINCEAN MARIANA, REVENCO NINEL

SINDROMUL WEST LA COPII: TRATAMENTUL CU PREDNISOLONE ORAL

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Centrul National de Epileptologie, Chisinau, Republica Moldova

SUMMARY

WEST SYNDROME IN CHILDREN: TREATMENT WITH ORAL PREDNISOLONE

Introduction: Data on the treatment of West syndrome (SW) are controversial. Purpose: clinical-electroencephalographic analysis of children with SW subjected to Prednisolone therapy, to assess its effectiveness.

Material and methods. In aa. 2019-2022, at the Pediatric Neurology Clinic of the USMF Pediatrics Department “Nicolae Testemițanu” 16 children with SW were evaluated. All patients received treatment with Prednisolone at doses of 5 to 8 mg / kg in 24 hours for 7 to 14 days, further decreasing the dose of the drug. The effect of the treatment was appreciated by ameliorating the epileptic seizures and the EEG pathways. Statistical processing with the Quanto program.

Results. Of the 16 children with SW, 5 (31.25%) had consequences of perinatal hypoxic-ischemic lesions, 3 (18.75%) — consequences of CNS infections, 3 (18.75%) — brain development abnormalities, 2 (12.5%) — innate errors of metabolism, in 3 (18.75%) cases the cause was unknown (molecular-genetic examinations followed). EEG recordings were performed at the beginning of treatment, then at 7 and 14 days of Prednisolone administration. EEG at onset: hypsarhythmia typical variant — 9 (56.3%) and modified — 7 (43.7%). At 7 days of therapy: clinical-electrographic improvement in 15 (94%) children, in one — non-essential improvement (the presence of major CNS abnormalities). At 14 days: clinical appearance and EEG with a positive result in all cases. Complications: 2 (12.5%) children — psychomotor agitation and abdominal pain.

Conclusions. Corticosteroid therapy is effective in the treatment of epileptic spasms and SW. Recognition of the disease at an early stage allows an early positive diagnosis and an appropriate therapeutic attitude.

Keywords: West syndrome (WS), encephalopathy, electroencephalography (EEG), child, Prednisolone

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ ВЕСТА У ДЕТЕЙ: ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДНИЗОЛОНОМ

Введение. Данные о лечении синдрома Веста (СВ) противоречивы. Цель: клинко-электроэнцефалографическое исследование детей с СВ, получавших терапию преднизолоном, для оценки ее эффективности.

Материал и методы. В аа. 2019-2022 гг., в Клинике детской неврологии отделения педиатрии USMF им. Николае Тестемитану, было обследовано 16 детей с СВ. Всем больным назначали преднизолон в дозах 5-8 мг/кг в сутки в течение 7-14 дней, затем со снижением дозы препарата. Эффект лечения оценивали по уменьшению эпилептических припадков и ЭЭГ. Статистическая обработка в программе Quanto.

Полученные результаты. Из 16 детей с СВ у 5 (31,25%) были последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений, у 3 (18,75%) – последствия инфекций ЦНС, у 3 (18,75%) – аномалии развития головного мозга, у 2 (12,5%) – врожденные нарушения обмена веществ, в 3 (18,75%) случаях причина неизвестна (после молекулярно-генетического исследования). Регистрацию ЭЭГ проводили в начале лечения, затем на 7-й и 14-й день введения преднизолона. ЭЭГ в дебюте: типичный вариант гипсаритмии – 9 (56,3%) и модифицированный – 7 (43,7%). На 7-й день терапии: клинко-электрографическое улучшение

у 15 (94%) детей, у одного — несущественное улучшение (представлены крупные аномалии ЦНС). Через 14 дней: клиническая картина и ЭЭГ с положительным результатом во всех случаях. Осложнения: у 2 (12,5%) детей – психомоторное возбуждение и боль в животе.

Выводы. Кортикостероидная терапия эффективна при лечении эпилептических спазмов и СВ. Распознавание болезни на ранних стадиях позволяет поставить ранний положительный диагноз и подобрать соответствующий терапевтический подход.

Ключевые слова: синдром Веста (СВ), энцефалопатия, электроэнцефалография (ЭЭГ), ребенок, преднизолон.

INTRODUCERE

Spasmele infantile numite și sindromul West (SW) reprezintă o afecțiune gravă a sugarului și copilului de vârstă mică, o encefalopatie epileptică legată de vârstă, care poate afecta dezvoltarea copilului. Sindromul West (WS) se caracterizează prin diverse tipuri de spasme epileptice (în flexie, extensie sau mixte), cu obligativitate hirsaritmie înregistrată pe traseul electroencefalografic și întârziere/regresie a neurodezvoltării (apare până la 95% din cazurile de boală) [1]. Datele din literatura de specialitate privitor la tratamentul SW sunt contraversate, mai multe studii pledează pentru tratamentul hormonal. Cu regret, însă deseori tratamentul acestei boli rămâne să fie o provocare pentru specialiștii din domeniul medicinei. În ultimii ani, mai multe lucrări argumentează eficacitatea tratamentului hormonal cu hormonul adrenocorticotrofic (ACTH) sau Prednisolone oral. În studiul efectuat de noi am încercat să argumentăm eficiența terapiei cu Prednisolone oral, ca metodă benefică în remiterea acceselor și accesibilă pentru familie din punct de vedere material.

Scopul studiului a constat în analiza clinico-electroencefalografică a copiilor cu SW supuși terapiei cu Prednisolone oral, pentru aprecierea eficienței acestuia.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a fost realizat în aa. 2019-2022 (studiul derulează în continuare) la Clinica Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și a inclus două centre medicale, inclusiv IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP SCM nr. 1 (secțiile neurologie). Lotul de studiu a inclus 16 copii care au fost confirmați de novo cu SW. Au fost utilizate ghidurile in-

ternaționale și datele mai multor lucrări științifice care vizează tratamentul SW. Au fost evaluate două componente principale ale acestui sindrom: (1) remisia clinică a spasmelor epileptic și (2) gradul de ameliorare a electroencefalogramei (EEG) pe fondal de corticoterapie cu Prednisolone oral. Toți pacienții au fost repartizați în 2 grupe în funcție de dozele preparatului administrat: lotul 1 – copii care au primit Prednisolone oral în doze 5 – 6 mg/kg/24h și lotul 2 – cei care au primit doze de 7 – 8 mg/kg/24h timp de 7 – 14 zile. În continuare dozele preparatului au fost reduse treptat, la fiecare 3 zile, până la 1 mg/kg/24h. Pe această doză de preparat tratamentul continua 1 lună, apoi 0,5 mg/kg/24h – 1-2 luni. Efectul tratamentului a fost apreciat prin ameliorarea crizelor epileptice și a traseelor EEG. La fel, a fost efectuat și examenul imagistic prin RMN cerebral pentru elucidarea etiologiei SW. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu programul Quanto. Sunt prezentate datele preventive ale studiului.

REZULTATE

Din cei 16 copii cu SW, 5 (31,25%) au prezentat consecințe ale leziunilor hipoxic-ischemice perinatale, 3 (18,75%) – consecințe ale infecțiilor SNC, 3 (18,75%) – anomalii de dezvoltare ale creierului, 2 (12,5%) – erori înnăscute de metabolism, în 3 (18,75%) cazuri cauza a rămas necunoscută (urmează examinări molecular-genetice), (tabelul 1). Respondenții au fost definiți în funcție de vârsta de debut a crizelor (figura 1), perioada de încetare a spasmelor după inițierea tratamentului: (1) timp de 1 săptămână, (2) în decurs de 2 săptămâni; perioada de ameliorare a traseului EEG, efectele adverse ale terapiei, recurența crizelor timp de 3 luni după tratament (tabelul 2). Sugarilor diagnosticați cu SW de

Tabelul 1. Cauzele sindromului WEST

Cauze ale SW	abs, %
leziuni hipoxic-ischemice perinatale	5 (31,3% [CÎ 95% 19.71-42.89])
consecințe ale infecțiilor SNC	3 (18,8% [CÎ 95% 9.04-28.56])
anomalii de dezvoltare ale creierului	3 (18,75% [CÎ 95% 9.04-28.56])
erori înnăscute de metabolism	2 (12,5% [CÎ 95% 4.23-20.77])
Cauze necunoscute	3 (18,75% [CÎ 95% 9.04-28.56])

novo li s-a administrat pentru 14 zile Prednisolone oral (I lot (n=8 copii) – 5-6 mg/kg/24h și lotul 2 (n=8 copii) – 7-8 mg/kg/24h, conform protocolului de studiu al spasmelor epileptice. Pacienții au fost evaluați pentru remisiunea spasmelor epileptice până în ziua a 14-a, remisia electroclinică (încetarea spasmelor + rezoluția hipsaritmiei pe o înregistrare electroencefalografică de 30 de minute) până în ziua 14 și libertatea continuă de spasme epileptice timp de 90 de zile. Crizele au debutat predominant până la vârsta de 1 an, în special între 3 și 6 luni, urmată de erioada 6 – 9 luni, după vârsta de 1 an crizele s-au înregistrat doar la 2 copii (figura 1).

Tipul spasmelor epileptice a fost variat, uneori subtil, doar determinat de spasmul globilor oculari și a extremității cefalice, Varietatea tipului spasmelor epileptice este prezentat mai jos (figura 2). În unele cazuri diagnosticul a fost întârziat (37,5%), deoarece spasmele epileptic au fost confundate cu alte evenimente, precum colicile abdominale sau refluxul gastroesofagian. Majoritatea pacienților (93,8%) nu aveau înregistrări video ale spasmelor, care ar putea ajuta la evaluarea clinică. Consultarea neurologului pediatru nu era efectuată la acești copii.

În ceea ce privește rata rezultatului pozitiv la tratamentul initial în studiu s-a constatat că terapia cu doze de Prednisolone oral 7-8 mg/kg/24h a arătat un răspuns semnificativ mai bun în prima săptămână de corticoterapie decât cel cu doze mai mici (5-6 mg/kg/24h), (87,5% vs. 37,5%, $p = 0,017$), la fel s-a apreciat un rezultat marcat de dispariția crizelor în decurs de 2 săptămâni în ambele loturi, însă acesta a fost mai rapid în același lot de pacienți (87,5% vs. 75%, $p = 0,028$). Un singur copil, care prezenta tablou imagistic de porencefalie difuză (din cei cu doza de Prednisolone 7-8

mg/kg/24h) a arătat un răspuns mai slab la terapia cu Prednisolone și 2 copii din cei cu doza de Prednisolone 7-8 mg/kg/24h, dar cu ameliorare semnificativă clinico-electroencefalografică la toți acești copii (tabelul 2). Înregistrările electroencefalografice (EEG) au fost efectuate la începutul tratamentului, apoi la a 7 și 14 zile de administrare a Prednisolonului. Caracteristicile EEG la debut: hipsaritmie varianta tipică – 9 (56,3%) și modificată – 7 (43,7%). La 7 zile de terapie: ameliorare clinico-electrografică la 15 (94%) copii, la unul – îmbunătățire neesențială (prezenta anomalii majore ale SNC – porencefalie difuză). La 14 zile: aspectul clinic și EEG cu rezultat pozitiv în toate cazurile. Complicații: 2 (12,5%) copii – agitație psihomotorie și dureri de burtă (tabelul 2).

Astfel, rezultatele studiului efectuat de noi a demonstrat că administrarea tratamentului cu Prednisolone oral în doze de 7-8 mg/kg/24h la copiii diagnosticați cu SW de novo se caracterizează cu efecte clinico-electroencefalografice mai bune pe o perioadă scurtă de timp după tratament (14 zile) și pe un termen de 90 zile după tratament în comparație cu pacienții la care s-au administrat doze mai mici de preparat (5-6 mg/kg/24h). Însă și în cazul administrării unor doze mai mici de Prednisolone oral (5-6 mg/kg/24h) s-a urmărit un efect semnificativ de îmbunătățire a crizelor și traseului EEG. Considerăm că sunt necesare studii suplimentare pe un lot mai mare de pacienți cu SW și pe o perioadă mai lungă de urmărire pentru a analiza toate compartimentele implicate în astfel de tratament. Deși, și alte studii au raportat o rată superioară de remisiune clinică și electroencefalografică la pacienții care primesc Prednisolonul la doze de 40-60 mg/zi decât decât cu alte preparate, de exemplu cu hormon adrenocorticotrop.

Figura 1. Perioada de debut a crizelor epileptice în cadrul SW (abs., %).

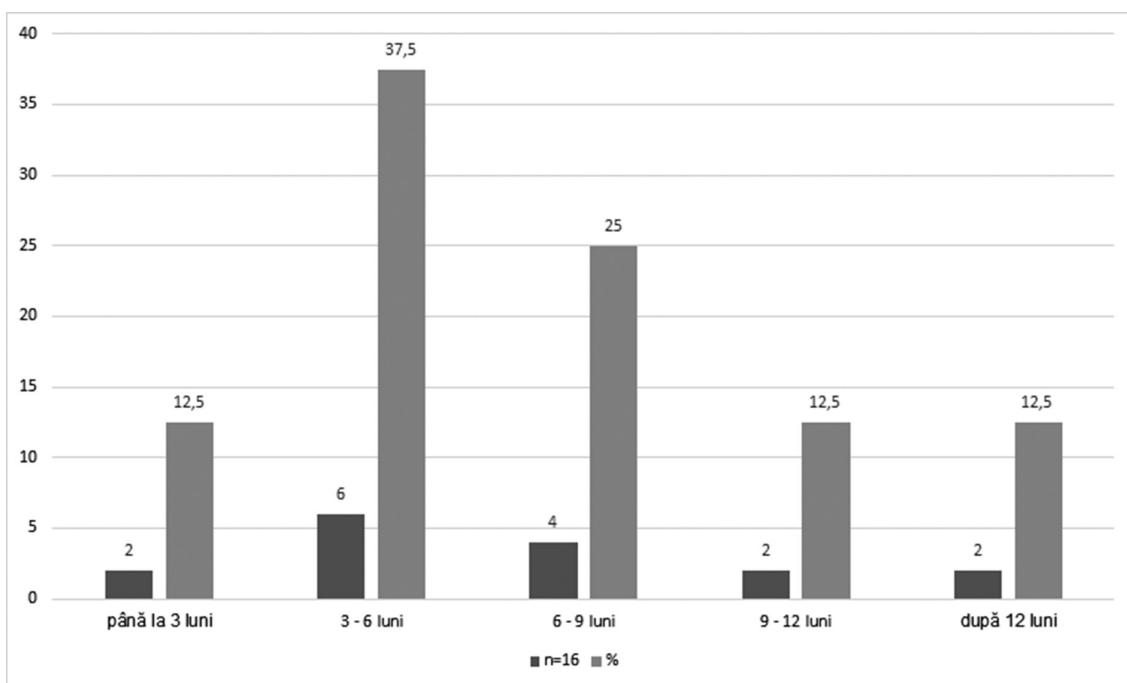
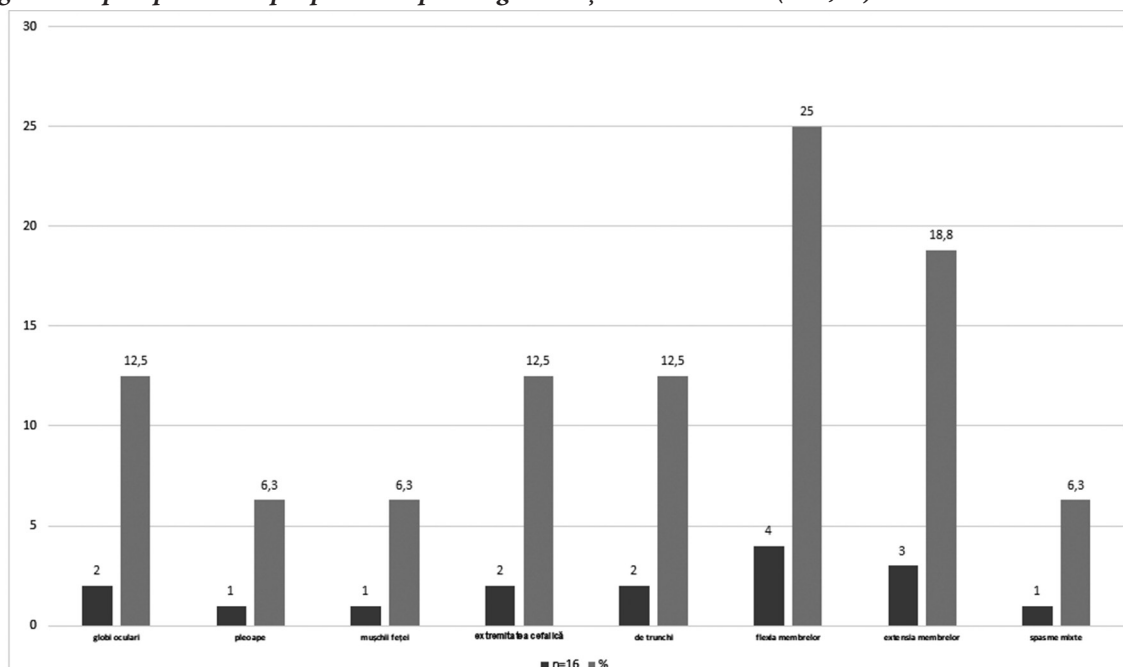


Figura 2. Tipul spasmelor epileptice la copiii diagnosticați cu SW de novo (abs., %).



Tabelul 2. Efectele obținute de la tratamentul cu Prednisolone oral la copiii cu SW de novo.

SW efecte terapeutice / doze de Prednisolone	Prednisolone oral	
	5-6 mg/kg/24h I lot (n=8 copii), %	7-8 mg/kg/24h II lot (n=8 copii), %
<u>Timp de 1 săptămână:</u>		
- ameliorarea SE, din ei cu	3 (37,5%)	7 (87,5%)
- încetarea SE	2 (25,0%)	3 (37,5%)
- ameliorare EEG	5 (62,5%)	7 (87,5%)
- rezoluția hipsaritmiei	1 (12,5%)	3 (37,5%)
- efectele adverse	1 (12,5%)	1 (12,5%)
<u>Peste 2 săptămâni:</u>		
- ameliorarea SE, din ei cu	7 (87,5%)	8 (100,0%)
- încetarea SE	6 (75,0%)	7 (87,5%)
- ameliorare EEG	8 (100,0%)	8 (100,0%)
- rezoluția hipsaritmiei	6 (75,0%)	7 (87,5%)
- efectele adverse	1 (12,5%)	1 (12,5%)
- libertate de SE timp de 3 luni	5 (62,5%)	6 (75,0%)

Notă: SE – spasme epileptice, EEG – electroencefalogramă

Din tabelul de mai sus se observă că pacienții cu SW de novo la care a fost utilizat prednisolonul răspunsul a fost bun, iar proporția respondenților a fost semnifica-

tiv mai mare în grupul cu doză 7-8 mg/kg/24h decât în grupul cu doză mai mică (5-6 mg/kg/24h), (87,5% vs. 37,5%, p = 0,017).

DISCUȚII

Sindromul West (SW) este o encefalopatie epileptică legată de vârstă, care poate afecta dezvoltarea copilului, se caracterizează prin diverse tipuri de spasme epileptice, obligatoriu hipsaritmie pe traseul electroencefalografic și întârziere/regresie a neurodezvoltării [1, 2]. Liga Internațională a Epilepsiei clasifică etiologiile SW în genetice, structurale, metabolice și necunoscute. Diagnosticul cât mai precoce și un timp de întârziere mai scurt până la tratament sunt esențiale pentru rezultatul general al pacienților cu SW. Un diagnostic pozitiv de certitudine poate fi obținut cu examinări imagistice prin rezonanță magnetică cerebrală (IRM) și aplicarea testelor genetice și metabolice. Deși, cauzele bolii deseori rămân a fi incerte, etiologia fiind deseori asociată cu afecțiunile neonatale cum este leziunea cerebrală hipoglicemică neonatală și asfizia perinatală. Deja se cunoaște că leziunea cerebrală hipoglicemică neonatală este recunoscută ca fiind o cauză importantă de apariție a epilepsiei infantile rezistente la drogurile antiepileptice [3, 4]. În unul din studii s-a demonstrat că cauzele predominante în rândul copiilor cu epilepsie sunt asfizia perinatală (40,9%), hipoglicemia neonatală (14,8%) și meningita neonatală (9,8%). La cei 61 copii incluși în studiu crizele au debutat la mai mult de 6 luni în 47,5%. La fel a fost observat regresul dezvoltării de grad moderat până la severă la 91,8% cazuri. Doar la 8% din pacienți neurodezvoltarea a fost favorabilă [5]. Cu toate acestea, etiologia SW este deosebit de eterogenă și include malformații corticale, sindroame neurocutanate, tulburări metabolice moștenite, leziuni cerebrale perinatale (asfixie, hipoglicemie, sepsis și meningită) și leziuni cerebrale dobândite postnatale, cum ar fi meningită și traumatismele craniene [6]. SW se clasifică în funcție de etiologie ca fiind simptomatic (60–80%) cu etiologie cunoscută și criptogen sau (etiologie necunoscută) [7, 8]. Ca și prezentare clinică caracteristicile crizelor epileptice la copiii cu SW sunt comune, exprimate prin diverse tipuri de spasme, inclusiv în flexie, extensie și mixte. La vârstele mici spasmele se pot localiza în globii oculari sau mușchii feței. În general boala se întâlnește la ambele sexe, însă are o ușoară preponderență masculină. Deseori spasmele nu sunt recunoscute, fiind mascate de ușoare spasme musculare. În astfel de cazuri tratamentul întârzie iar copilul degradează neuropsihic [1, 4]. Devine clar că întârzierea semnificativă dintre debutul clinic al spasmelor epileptice și inițierea tratamentului antiepileptic la copiii care au suportat afecțiuni perinatale ar putea fi atribuit urmării suboptimale a sugarilor cu risc ridicat și lipsei de conștientizare cu privire la recunoașterea precoce a SW, atât în rândul părinților, cât și în rândul medicilor primari [1, 7]. O revizuire retrospectivă a timpului (vârsta de debut) apariției crizelor la copiii diagnosticați cu SW a arătat că vârsta maximă de debut este de 4-7 luni [7].

SW a fost descris din punct de vedere clinic pentru prima dată de către William James West în 1841 (pe fiul

său) și caracterizat prin triada clasică: (1) spasme infantile; (2) hipsaritmie și (3) regresia dezvoltării. În prezent există noi abordări asupra terminologiei spasmelor infantile vs spasme epileptice, la fel și diferite varietăți EEG (de exemplu, fenomene ictale tipice fără anomalii EEG), întârziere în dezvoltare, un mare spectru de anomalii genetice asociate, patogeneza incertă (un număr mare de gene, proteine și căi de semnalizare joacă un rol crucial în patogeneza SW), diverse opțiuni de tratament, dar și prognosticul rezervat [9]. În afară de manifestările clasice existente în SW, spsmele epileptice se pot prezenta cu fenotipuri electroclinice atipice (de exemplu, spasme subtile; hipsaritmie modificată) și pot avea un debut la o vârstă mai mică sau mai mare, în afara vârstei sugarului. În prezent SW se consideră a fi determinat de un spectru larg de tulburări: așa-numitul sindromul spasmului infantil, în asociere cu alți factori cauzali, inclusiv evenimente structurale, infecțioase, metabolice, sindromice și imunologice, toate acționând pe un fondal genetic predispozitiv.

SW este o tulburare destul de dificil de tratat, caracterizată prin răspuns slab la medicamentele antiepileptice și, în consecință, dizabilitate intelectuală [7]. Terapia hormonală și dieta ketogenă sunt utilizate pe scară largă și în combinație cu medicamentele farmacologice antiepileptice. Pentru tratament pot fi utilizate următoarele medicamente: piridoxina, Prednisolonul, Vigabatrina, Valproatul de sodiu, Nitrazepamul, Topiramatul și Levetiracetamul. Răspunsul poate fi diferit, de exemplu: încetarea spasmelor, ameliorare parțială sau nicio îmbunătățire. Rezultatul la tratament se va considera favorabil doar când spasmele vor înceta complet, nu se vor înregistra recidive în viitor și boala nu va progresa cu alte tipuri de convulsii timp de cel puțin 6 luni [10]. În prezent, terapiile țintite biologic și terapiile genice sunt din ce în ce mai studiate [9].

Un studiu recent a efectuat o revizuire narativă în câteva etape a șase baze de date bibliografice online: MEDLINE (din 1946), Embase (din 1946), PubMed (din 1966), Cochrane CENTRAL (din 1996), Web of Sciences (1997) și Scopus (din 2004) și a identificat o multitudine de studii clinice, de laborator și terapeutice ale intervențiilor digitale care au inclus SW și alte simptome și sindroame asociate sau care caracterizează acest sindrom [9].

Unul din obiectivele acestui studiu a fost revizuirea metodelor de tratament existente în SW. Astfel, unele studii recomandă de a face o încercare terapeutică prin începerea tratamentului cu piridoxină în doză de 150 mg introdus în 5-10 min, pentru a exclude epilepsia dependentă de piridoxină. Dacă vom obține un efect clinic rapid, se vor ameliora spasmele epileptice și EEG, în acest caz, vom discuta diagnosticul de epilepsie dependentă de piridoxină.

Într-un studiu francez a fost efectuată o caracteristică a prezentării electro-clinice a pacienților cu epilepsie dependentă de piridoxină și epilepsie dependentă de

piridoxal fosfat pentru a determina dacă acestea ar fi putut diagnosticate ca SW de novo. Cazurile studiate au fost confirmate genetic cu epilepsie dependentă de piridoxină și piridoxal fosfat. Într-un număr de cazuri spasmele au fost asociate cu alte tipuri de convulsii (mioclonii, convulsii focale), într-un caz crizele au debutat la naștere, și niciunul din aceste cazuri nu corespundea SW de novo. Doar un singur caz s-a asociat cu deficitul de piridoxină, care se prezintă ca SW de novo. Acest studiu a demonstrat că SW de novo este foarte rar întâlnit, propunându-se luarea în considerare a unui studiu terapeutic cu piridoxină și piridoxal fosfat în caz dacă spasmele sunt asociate cu alte tipuri de convulsii sau debutează înainte de vârsta de 2 luni [13].

Există mai multe dovezi privitor la administrarea corticoidelor în această patologie. Se consideră că terapia standard al spasmelor epileptice constă în administrarea de hormon adrenocorticotrofic (ACTH), vigabatrină (VGB) și corticosteroizi [9, 11, 12]. Există mai multe opinii privitor la acest preparat, în special prin faptul că are unele efecte adverse. ACTH este utilizat cu o mare variație de dozare, în funcție de experiența fiecărei instituții, de exemplu: în doză de 2–3 UI/kg/zi s-a considerat a fi mai eficient în comparație cu doza de 1,1–1,9 UI/kg/zi (sau 1 UI/kg/zi), sau chiar 3,1–4 UI/kg/zi ($p < 0,01$) [14]. Deși, majoritatea studiilor acumulate la nivel mondial sugerează că dozele mici sunt la fel de eficiente ca și dozele mari. Se recomandă ca tratamentul cu ACTH să fie sistat după 3–4 săptămâni de la inițierea terapiei [9].

Într-un alt studiu auorii au comparat progresia dezvoltării copiilor tratați cu ACTH sau Prednisolone, aceștia fiind urmăriți timp de doi ani, prin analiza rezultatelor convulsive și EEG. Toți pacienții au fost testați inițial și peste 2 ani prin scala Bayley III pentru evaluarea abilităților cognitive, motrice, sensoriale, receptive, expresive. A fost administrat ACTH ($n = 47$) sau Prednisolone ($n = 48$) timp de 14 zile. Scorurile medii comparate ale copiilor tratați cu ACTH au fost semnificativ mai mici în două domenii în grupul ACTH comparativ cu grupul Prednisolone, iar numărul de copii cu întârziere la 2 ani de urmărire a fost semnificativ mai mare în două domenii în grupul ACTH comparativ cu cel cu Prednisolone. Rezultatele generale n-au arătat un careva avantaj semnificativ al ACTH față de Prednisolone pentru rezultatele dezvoltării la doi ani [9, 15].

Totodată, un alt studiu randomizat a analizat rezultatele privitor la efectele ACTH în doză mare la pacienții cu SW nou diagnosticat în comparație cu Prednisolone. Sugarilor nou diagnosticați cu SW li s-a administrat pentru 14 zile Prednisolone oral (40–60 mg/zi) sau ACTH preparat sintetic cu acțiune prelungită, intramuscular (40–60 UI/o dată la două zile [0,5–0,75 mg]), conform protocolului de studiu al spasmului infantil din Regatul Unit. S-a constatat că, ACTH sintetic n-a fost superior Prednisolone la administrarea în dozele sus numite și nu s-a asociat cu o ameliorare electro-

encefalografică sau remisiune clinică în comparație cu Prednisolone. Studiul a arătat că mai mulți pacienți au obținut remisie electroclinică atunci când au fost tratați cu Prednisolone decât cu ACTH sintetic [16].

Un alt studiu realizat în Iran a investigat spasmele infantile la 20 de sugari, acestea au fost tratate în puls terapie cu Metilprednisolone intravenos, administrat timp de 3 zile consecutiv, apoi cura a continuat 56 de zile de Prednisolone oral. Rezultatele obținute în urmărirea acestor sugari au fost determinate prin controlul spasmelor și omiterea hirsutismului (apreciată în perioada de somn), timp de $4,41 \pm 1,50$ zile (aceasta a fost o remisiune medie rapidă). Din toți copiii examinați la 60% din ei s-a observat remisie precoce, iar crizele au fost controlate complet la 15% pacienți după 24 de luni. Majoritatea pacienților (65%) au avut etiologie criptogenă a spasmelor infantile. Astfel, studiul a constatat că Metilprednisolone este un medicament eficient bazat pe administrare ușoară, cost redus și accesibilitate [17]. Un grup de autori, într-un studiu retrospectiv realizat pe o perioadă ce 12 ani, menționează că terapiile hormonale și vigabatrina sunt agenți de primă linie în SW, însă mai mult de o treime dintre acești pacienți nu reușesc să răspundă la aceste tratamente. A fost comparată rata de răspuns la tratamentul cu combinația din vigabatrin și Prednisolone și vigabatrina separat. Studiul a arătat un răspuns semnificativ mai bun a combinației de preparate (Vigabatrin și Prednisolone) decât cel cu vigabatrin în monoterapie (55,3% vs. 39,1%, $p = 0,037$). Cu toate acestea, au fost utilizate și alte medicamente ca agenți de linia a doua după eșecul vigabatrinei, printre acestea au fost menționate clobazam, topiramate și levetiracetam. Dintre agenții antiepileptici utilizați, niciun medicament antiepileptic n-a prezentat un răspuns la fel de bun ca Prednisolone. Răspunsul a fost semnificativ mai bun în grupul cu doză mai mare (≥ 40 mg/zi) decât în grupul cu doză mai mică (66,7% vs. 12,5%, $p = 0,028$) [18].

Auorii altui studiu sugerează că tratamentul cu Prednisolone în doză de 40–60 mg/zi prelungit timp de 14 zile poate fi considerat eficient și bine tolerat [9, 19]. Aspectele fiziopatologice ale Prednisolone sunt determinate de acțiunea sa prin reglarea și îmbunătățirea dereglării imune legate de spasmele epileptice [20]. Au fost menționate efectele secundare potențiale ale acestei terapii cum sunt imunosupresia și infecțiile, hipertensiunea arterială, reacțiile metabolice și insuficiența renală [20, 21]. În plus, mai multe studii argumentează eficiența mai mare în controlul crizelor a Prednisolone în comparație cu copiii tratați cu ACTH i.m. [22] după 3 luni de tratament. Rezultatele altor studii nu relatează nicio diferență semnificativă între copiii tratați cu ACTH și Prednisolone [23]. La fel, au fost făcute încercări de a utiliza Piridoxina, ca terapie suplimentară la ACTH sau prednisolone, însă nu au fost înregistrate efecte benefice în grupul copiilor cu combinație de Prednisolone cu Piridoxină comparativ cu cei în monoterapie cu Prednisolone [24].

În prezent se discută pe larg despre dieta ketogenetică care a fost propusă ca un tratament alternativ și eficient în SW. Dieta constă într-un aport compus din grăsimi bogate, proteine adecvate și carbohidrați săraci. Eficacitatea acestei diete a fost raportată la pacienții cu SW atât în reducerea/oprirea spasmelor, cât și în normalizarea EEG [25]. S-au obținut rezultate bune și cu o dietă cetogenă modificată folosind ulei MCT — dieta ATKINS (MA), care constă dintr-o combinație de elemente foarte scăzute în carbohidrați (trigliceride cu lanț mediu, în doză de 10 g/zi) și alimente bogate în grăsimi. Se raportează că acest tratament produce o reducere marcată a convulsiilor la aproximativ 45% dintre copiii afectați [26, 27].

Pe parcurs au fost propuse mai multe medicamente antiepileptice clasice și noi pentru tratarea spasmelor epileptice. Cele mai comune și eficiente medicamente utilizate pentru acest scop includ nitrazepamul, levetiracetamul, valproatul de sodiu, topiramatul, zonisamidă, rufinamidă, clobazam, perampanel și vigabatrim (VGB), utilizate ca monoterapie sau în combinații variabile [27]. Însă, la unele din ele nu s-au obținut încă rezultate benefice clare.

VGB utilizat pe scară largă în tratamentul spasmelor epileptice (la doza inițială de 50 mg/kg/zi până la 150 mg/kg/zi) arată rezultate mai bune la dozele crescute (100–148 mg/kg/zi) prin încetarea spasmelor în 15,9% și o rezoluție EEG bună (30,8%) [28]. Preparatul se asociază cu efecte adverse precum toxicitatea retiniană (21–34%) la peste 6 luni de tratament, modificări reversibile și asimptomatice ale semnalului în talamul, ganglionii bazali, tegmentul trunchiului cerebral și nucleii cerebelosi la imagistica cerebrală („anomalii ale creierului asociate cu VGB”) [29]. Astfel de modificări se întâlnesc în special la copiii tratați cu doze mari de VGB și tratamentul hormonal concomitent [30]. Frecvent crizele din SW asociază statusul epileptic care determină o problemă majoră de sănătate la copii [31], iar evaluarea aspectelor clinico-encefalografice este necesară în astfel de cazuri [32, 33, 34].

În articolul nostru am descries mai multe metode de tratament cu corticosteroizi, cu diverse preparate și în variate doze, la fel și combinații de preparate antiepileptice cu terapia hormonală. Rezultatele au fost diferite, însă s-a constatat cu certitudine că tratamentul hormonal este eficient și benefic și este superior altor terapii în SW. Astfel de rezultate sunt prezentate și în studiul nostru, unde am comparat prednisolonul în doze variate. Concluzii. Corticoterapia este eficientă în tratamentul spasmelor epileptice și SW. Recunoașterea bolii la etape precoce permite un diagnostic pozitiv timpuriu și o atitudine terapeutică adecvată. Diagnosticul diferențial la debutul crizelor trebuie să fie făcut cu crizele epileptice provocate de carența de piridoxină și alte tipuri de crize. Prednisolonul oral în doze adecvate permite remiterea simptomelor clinice și ameliorarea hipsaritmiei în cazul unui diagnostic efectuat precoce. Administrarea de Prednisolon oral în doze 7-8 mg/kg/24h

la pacienții cu SW de novo arată un răspuns clinic și electroencefalografic superior în comparație cu dozele mai mici (5-6 mg/kg/24h). Timpul mai scurt până la inițierea tratamentului îndreptat împotriva spasmelor epileptice reprezintă standardul de aur pentru obținerea unui răspuns clinic-electroencefalografic benefic, dar și pentru obținerea unor beneficii ale îmbunătățirii neurodezvoltării. Recomandăm efectuarea unor studii comparative a pacienților cu spasme epileptice din cadrul SW pe perioade mai lungi de timp și cu diverse doze de Prednisolon oral pentru a evalua protocoalele de dozare a preparatului și rezultatele pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE

1. Kapoor Dipti, Sharma Suvasini, Garg Divyani, et al. Intravenous Methylprednisolone Versus Oral Prednisolone for West Syndrome: A Randomized Open-Label Trial. *Indian J Pediatr.* 2021; 88(8): 778–784. doi: 10.1007/s12098-020-03630-3
2. Abdalazeem Abbas, Maha Elseed, Ahlam Hamed, Inaam N. Mohamed. The role of oral prednisolone in the management of infantile spasms in resource-limited countries: experience from Sudan Khartoum Medical Journal. 2014; 07, (03) 1012-1018.
3. Kapoor D. Sidharth, Sharma S, Patra B, et al. Electroclinical spectrum of childhood epilepsy secondary to neonatal hypoglycemic brain injury in a low resource setting: a 10-year experience. *Seizure.* 2020; 79:90–94. doi: 10.1016/j.seizure.2020.05.010.
4. Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, et al. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy Res.* 2014;108:1378–1384. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.06.019.
5. Gupta J, Sharma S, Mukherjee SB, et al. Neuro-developmental and epilepsy outcomes of children with west syndrome: a cross-sectional study from North India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020; 23:177. doi: 10.4103/aian.AIAN_503_18.
6. Sakakihara Y. Treatment of West syndrome. *J Brain and Development.* 2011. 33 (2011), 202-206.
7. Kaushik JS, Patra B, Sharma S, et al. Clinical spectrum and treatment outcome of west syndrome in children from northern India. *Seizure.* 2013; 22:617–621. doi: 10.1016/j.seizure.2013.04.014.
8. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain and Development.* 1998, 20 (1998), 1-8.
9. Pavone Piero, Polizzi Agata, Marino Simona Domenica. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2020; 41(12): 3547–3562. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5
10. Sharma NL, Vishwanthan V. Outcome in West syndrome. *Indian Pediatrics.* 2008; 45 (2008), 559-563.

11. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, et al. 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; 16:33–42.
12. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. TA-CERN Study Group Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav.* 2017; 70:245–252.
13. Gibaud M., Barth M., Lefranc J., et al. Presentation of Pyridoxine- and Pyridoxal Phosphate-Dependent Epilepsy: Data From a French Cohort and Review of the Literature. *Front. Pediatr.*, 05 March 2021 Sec. *Pediatric Neurology.* <https://doi.org/10.3389/fped.2021.621200>
14. Yin J, Lu Q, Yin F, Wang Y, He F, Wu L, Yang L, Deng X, Chen C, Peng J. Effectiveness and safety of different once-daily doses of adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms. *Paediatr Drugs.* 2017; 19:357–365.
15. Samanmali P Sumanasena , Jithangi Wanigasinghe , Carukshi Arambepola , et al. Effect of intramuscular ACTH versus oral prednisolone on the developmental trajectories of children with West syndrome over 24 months: A randomised control study. *Eur J Paediatr Neurol* 2021 May; 32:98-105. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.04.003.
16. Wanigasinghe Jithangi, Arambepola Carukshi, Ranganathan Shalini Sri, et al. Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin on Immediate and Continued Spasm Control in West Syndrome. *Pediatric Neurology.* 2015; 53 (2015) 193e199.
17. Afagh Hassanzadeh Rad, Vahid Aminzadeh. Infantile Spasms Treated with Intravenous Methylprednisolone Pulse. *Iran J Child Neurol.* 2017 Spring;11(2):8-12.
18. Jongsung Hahn, Gyunam Park, Hoon-Chul Kang, et al. Optimized Treatment for Infantile Spasms: Vigabatrin versus Prednisolone versus Combination Therapy. *J Clin Med.* 2019; 8(10): 1591. doi: 10.3390/jcm8101591
19. Renato D'Alonzo , Donato Rigante, Elisabetta Menconi, Susanna Esposito. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clin Drug Investig.* 2018; 38(2):113-124. DOI: 10.1007/s40261-017-0595-z
20. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, et al. Participating investigators (2017) Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2017, 16:33–42
21. Dulac O. What is West syndrome? *Brain and Development.* 2001; 23:447–452
22. Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, Sumanasena S. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin: a 12-month assessment of spasm control in West syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017; 76:14–19
23. 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; 86(2):165–170
24. Kunnanayaka V, Jain P, Sharma S, et al. Addition of pyridoxine to prednisolone in the treatment of infantile spasms: a pilot, randomized controlled trial. *Neurol India.* 2018; 66:385–390
25. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist.* 2010; 16:69–75
26. Kossoff EH. The modified Atkins diet. *Epilepsia.* 2008; 49:37–41
27. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. *Clin Neuropharmacol.* 2017; 40:63–84
28. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol.* 2010; 25:1340–1347
29. Sun LR, Bosemani T, Smith-Hicks CL. Neuroimaging abnormalities in a child with infantile spasms on high-dose vigabatrin. *Pediatr Neurol.* 2017; 67:109–110
30. Hussain SA, Tsao J, Li M, et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. *Epilepsia.* 2017; 58:674–682
31. Calcii C., Hadjiu S., Sprincean M. et al. Refractory status epilepticus – a major problem for the practitioners. In. *Moldovan Medical Journal.* June 2021; 64(2):12-1510.52418/moldovan-med-j.64-2.21.02
32. Hadjiu S., Iliciuc I., Calcii C., et al. Sindromul west, aspecte clinico-electroencefalografice. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”.* 2011, nr. 5(12), pp. 310-318. ISSN 1857-1719.
33. Feghiu L., Hadjiu S., Calcii C., et al. Clinical-electroencephalographic aspects and treatment principles for children with epileptic spasms. *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.* 2020, 26(3), 25-39. ISSN: 2068-8040.
34. Virender K. Gehlawat, Vandana Arya, Harish Bhargwaj, et al. Clinical profile of children with West syndrome: A retrospective chart review. *J Family Med Prim Care.* 2021; 10(1): 350–353. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1405_20