

Particularități în tratamentul copiilor cu sindromul West

Particularities in the treatment of West Syndrome

Svetlana Hadjiu^{1,2}, Cornelia Calcîi^{1,2}, Ludmila Feghiu^{1,3}, Ludmila Cuzneț^{1,2}, Nadejda Lupușor¹, Corina Grîu¹, Olga Tihai¹, Mariana Sprincean^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}, Stanislav Groppa^{1,3}

REZUMAT

Introducere: Datele despre tratamentul sindromului West (SW) sunt controversate. **Scopul:** analiza clinico-electroencefalografică a copiilor cu SW supuși terapiei cu Prednisolone, pentru aprecierea eficienței acestuia. **Material și metode.** În anii 2019-2022, la Clinica Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” au fost evaluați 16 copii cu SW. La toți pacienții a fost administrat tratament cu Prednisolone în doze 5 – 8 mg/kg în 24 ore timp de 7 – 14 zile, în continuare cu scăderea dozei preparatului. Efectul tratamentului a fost apreciat prin ameliorarea crizelor epileptice și a traseelor EEG. Prelucrare statistică cu programul Quanto. **Rezultate.** Din cei 16 copii cu SW, 5 (31,25%) au prezentat consecințe ale leziunilor hipoxico-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 era necunoscută (urmasu examinări molecular-genetice). Înregistrările EEG au fost efectuate la începutul tratamentului, apoi la 7 și 14 zile de administrare a Prednisolonului. EEG la debut: hiposaritmie 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). La 14 zile: aspect clinic și EEG cu rezultat pozitiv în toate cazurile. Complicații: 2 (12,5%) copii – agitație psihomotorie și dureri de burtă. **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. **Cuvinte cheie:** Sindromul West (SW), encefalopatie, electroencefalografie (EEG), copil, Prednisolon

SUMMARY

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

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 hiposaritmie 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 controversate, mai multe studii pledează pentru tratamentul hormonal. Cu regret, însă deseori tratamentul acestei boli rămâne să fie o

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

Adresa de corespondență:

Svetlana Hadjiu, e-mail: svetlana.hadjiu@usmf.md

¹ Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

² Public Medical Sanitary Institution Mother and Child Health Care, Chisinau, Republic of Moldova

³ National Centre of Epileptology, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding Author:

Svetlana Hadjiu, e-mail: svetlana.hadjiu@usmf.md

provocare pentru specialiștii din domeniul medicinei. În ultimii ani, mai multe lucrări argumentează eficacitatea tratamentului hormonal cu hormonul adrenocorticotropic (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 între anii 2019-2022 (studiul se 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 neurologice). Lotul de studiu a inclus 16 copii care au fost confirmați de novo cu SW. Au fost utilizate ghidurile internaționale și datele mai multor lucrări științifice care vizează tratamentul SW. Au fost evaluate două componente principale ale acestui sindrom: (1) remisia clinică a spasmelor epileptice și (2) gradul de ameliorare a electroencefalogrammei (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 de 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 continuă 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 I).

Tabelul I. 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])

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 II). Sugarilor diagnosticați cu SW de 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 perioada 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 epileptic este prezentat mai jos (figura 2). În unele cazuri diagnosticul a fost întârziat (37,5%), deoarece spasmele epileptice 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 inițial 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).

Tabelul II. 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), %
Timp de 1 săptămână:		
- 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%)
Peste 2 săptămâni:		
- 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

Înregistrările electroencefalografice (EEG) au fost efectuate la începutul tratamentului, apoi la 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 II).

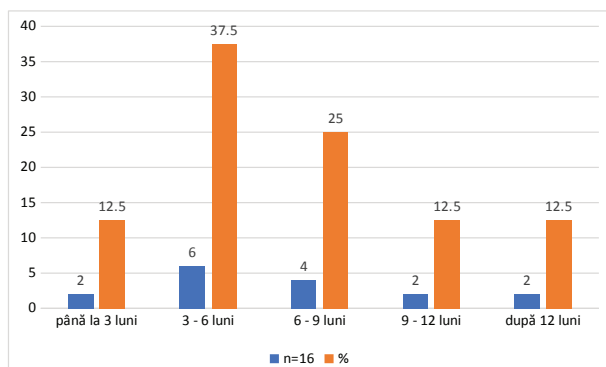


Figura 1. Perioada de debut a crizelor epileptice în cadrul SW (abs., %).

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 cu alte preparate, de exemplu cu hormon adrenocorticotrop.

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 semnificativ mai mare în grupul cu doză de 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

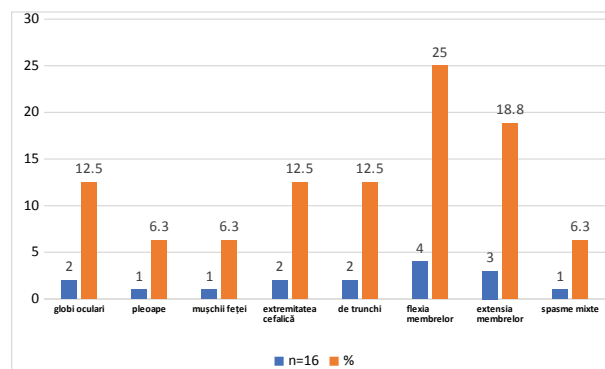


Figura 2. Tipul spasmelor epileptice la copiii diagnosticați cu SW de novo (abs., %).

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 asfixia 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 asfixia perinatală (40,9%), hipoglicemia neonatală (14,8%) și meningita neonatală (9,8%). La cei 61 de 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 postnatal, 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 mica sau mai mare, în afara vârstei sugarului. În prezent SW se consideră a fi determinate 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 cazul în care spasmele sunt asociate cu alte tipuri de convulsii sau debutează înainte de vârsta de 2 luni [13].

Există mai multe dovezi privitor la administrarea corticoizilor 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 autorii au comparat progresia dezvoltării copiilor tratați cu ACTH sau Prednisolone, aceștea fiind urmăriți timp de doi ani, prin analiza rezultatelor convulsive și EEG. Toți pacienții au fost testați initial și peste 2 ani prin scala Bayley

III pentru evaluarea abilităților cognitive, mortice, 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 Prednisolon. Rezultatele generale n-au arătat un avantaj semnificativ al ACTH față de Prednisolon 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 Prednisolonul. Sugarilor nou diagnosticați cu SW li s-a administrat pentru 14 zile Prednisolon 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 Prednisolonului la administrarea în dozele sus numite și nu s-a asociat cu o ameliorare electroencefalografică sau remisiune clinică în comparație cu Prednisolonul. Studiul a arătat că mai mulți pacienți au obținut remisie electroclinică atunci când au fost tratați cu Prednisolon 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 Metilprednisolon intravenos, administrat timp de 3 zile consecutiv, apoi cura a continuat 56 de zile cu Prednisolon oral. Rezultatele obținute în urmărirea acestor sugari au fost determinate prin controlul spasmelor și omiterea hipsaritmiei (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 Metilprednisolonul 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 Prednisolon și vigabatrina separat. Studiul a arătat un răspuns semnificativ mai bun a combinației de preparate (Vigabatrin și Prednisolon) 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, topiramat și levetiracetam. Dintre agenții antiepileptici utilizați, niciun medicament antiepileptic n-a prezentat un răspuns la fel de bun ca Prednisolonul. 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].

Autorii altui studiu sugerează că tratamentul cu Prednisolon în doză de 40–60 mg/zi prelungit timp de 14 zile poate fi considerat eficient și bine tolerat [9, 19]. Aspectele fiziopatologice ale Prednisolonului 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 Prednisolonului 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 Prednisolon [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 Prednisolon 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 talamus, ganglionii bazali, tegmentul trunchiului cerebral și nucleii cerebeloși 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 descris 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 Prednisolone 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

clinico-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 Prednisolone oral pentru a evalua protocoalele de dozare a preparatului și rezultatele pe termen lung.

*

**

INTRODUCTION

Infantile spasms also known as West syndrome (WS) are a serious condition of the infant and young child, an age-related epileptic encephalopathy that can affect the development of the child. WS is characterized by various types of epileptic spasms, i. e., flexion, extension or mixed, with obligatory hirsarrhythmia recorded on the electroencephalography (EEG) and delay or regression of neurologic development which occurs up to 95% of cases [1]. The data from the literature on the treatment of WS are controversial, several studies deal with hormonal treatment. Unfortunately, the treatment of this condition remains to be a challenge for specialists in the field. Recently several authors argues the effectiveness of treatment using Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) or oral Prednisolone. In the presented study we tried to argue the effectiveness of oral Prednisolone therapy as a method which has benefits for the control of seizures as well as financially eligible for the family.

AIM OF THE STUDY

Aim of the study was in the clinical and EEG analysis of children with WS which takes oral Prednisolone therapy to assess the effectiveness of the therapy.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out during the period from to 2022 and still in progress at the Pediatric Neurology Clinic of the Pediatric Department of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy with participation two medical centers, i. e., Public Medical Sanitary Institution Mother and Child Health Care as well as Public Medical Sanitary Institution Municipal Clinical Hospital no. 1, Department of Neurology. The study group comprises 16 children with WS confirmed de novo. Were used international guidelines and data

of several works which deal with the treatment of WS. Two main components of this syndrome were evaluated, i. e., (1) clinical remission of epileptic spasms and (2) the severity of EEG changes during the course of corticotherapy using oral Prednisolone. All patients were distributed into 2 groups according to the doses of the medicine administered, namely, group 1 of children who received 5 – 6 mg/kg/24h oral Prednisolone and group 2 of children received the same treatment in dose of 7 – 8 mg/kg/24h for 7 – 14 days. Further, the doses of the medicine were gradually reduced every 3 days up to 1 mg/kg/24h. On this dose the treatment continues for one month, following the dose of 0,5 mg/kg/24h for one or two months. The effect of the treatment was appreciated analyzing the improvement of epileptic seizures and EEG data. Similarly, brain MRI imaging examination was performed to elucidate the etiology of WS. Statistical processing was carried out using Quanto PC software. We are provide here the preliminary data of the study.

RESULTS

Of the 16 children with WS 5 (31,25%) showed consequences of hypoxic-ischemic perinatal lesions, 3 (18,75%) showed the consequences of CNS infections, 3 (18,75%) showed brain developmental abnormalities, 2 (12,5%) have inborn errors of metabolism, and in 3 cases (18,75%) the cause remained unknown using molecular genetic analysis (Table I).

Table I. The causes of West syndrome

Causes of WS	abs. %
Perinatal hypoxic-ischemic lesions	5 (31,3% [CÎ 95% 19.71-42.89])
Consequences of CNS infections	3 (18,8% [CÎ 95% 9.04-28.56])
Congenital anomalies of brain	3 (18,75% [CÎ 95% 9.04-28.56])
Inborn errors of metabolism	2 (12,5% [CÎ 95% 4.23-20.77])
Unknown causes	3 (18,75% [CÎ 95% 9.04-28.56])

Respondents were defined according to the age of onset of seizures (Figure 1), the period of cessation of spasms after initiation of treatment: (1) for 1 week, (2) within 2 weeks; the period of improvement of the EEG data, adverse effects of therapy, and recurrence of seizures for 3 months after treatment (Table 2). Infants diagnosed with WS de novo were administered oral Prednisolone for 14 days, in group 1 (n = 8 children) in the dose of 5 – 6 mg/kg/24h and in group 2 (n = 8 children) in the dose of 7 – 8 mg/kg/24h, according to the study protocol of epileptic spasms. Patients were evaluated for remission of epileptic spasms by day 14, EEG and clinical remission, i. e., cessation of spasms plus disappearance of hypersarrhythmia on a 30-minute EEG record until day 14, and continuous absence of epileptic spasms for 90 days. The seizures started predominantly until the age of 1 year, especially between 3 and 6 months, followed by the period of 6 – 9 months, and after the age of 1 year the seizures were only in 2 children (Figure 1).

The type of epileptic spasms was varied, sometimes the signs were only subtly and manifests only by the spasm of the ocular and cranial muscles. The variety of the type of epileptic spasms is presented below (Figure 2). In some cases the diagnosis was delayed (37.5%) since epileptic spasms were confused with other events, such as abdominal colic or gastroesophageal reflux. Most patients (93.8%) did not have videos of spasms, which could help with clinical evaluation. Counseling of the pediatric neurologist was not carried out in these children.

Regarding the rate of positive results in the initial treatment in the study, it was found that therapy with doses of oral Prednisolone 7 – 8 mg/kg/24h showed a significantly better response in the first week of hormonal therapy than that with lower doses, i. e., 5 – 6 mg/kg/24h, (87.5% vs. 37.5%, $p = 0.017$), a result

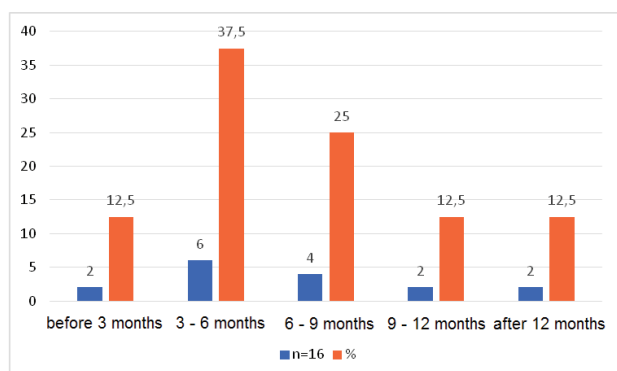


Figure 1. Period of onset of epileptic seizures in SW (abs., %).

seen by the disappearance of seizures within 2 weeks in both groups, but the result was earlier in the same sample of patients (87.5% vs. 75%, $p = 0.028$). One child with an imaging data of diffuse porencephaly which received a dose of Prednisolone 7 – 8 mg/kg/24h showed a weaker response to Prednisolone therapy compared to two children received the dose of Prednisolone 7 – 8 mg/kg/24h, but with significant clinical-electroencephalographic improvement in all these children (Table II).

EEG recording were performed at the beginning of treatment and then at the 7th and 14th days of prednisolone administration. EEG characteristics at onset were as follows: typical hypersarrhythmia in 9 cases (56,3%), and modified types in 7 cases (43,7%). At 7 days of therapy the clinical EEG improvement was revealed in 15 cases (94%) children, in one case was registered slight improvement, i. e., in the presence of major CNS abnormalities of diffuse porencephaly. At 14 days the clinical and EEG improvements were noted in all cases. Complications were registered in two cases (12,5%), i. e., psychomotor agitation and abdominal pain (Table II).

Thus, the results of our study demonstrated that oral Prednisolone treatment at doses of 7 – 8 mg/kg/24h in children diagnosed with WS de novo is characterized by better clinical and EEG effects over a short period of time after treatment, i. e., 14 days, and for a period of 90 days compared to patients receiving lower doses of the medicine, i. e., 5 – 6 mg/kg/24h. However, with the administration of lower doses of oral Prednisolone (5 – 6 mg/kg/24h) a significant effect of improving of seizures and the EEG can also be seen. Further studies using a larger sample of patients with WS for a longer follow-up period to analyze all the aspects of such treatment are needed. Other other studies have also showed a

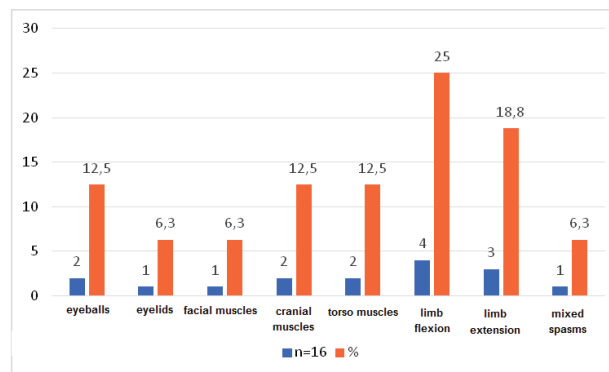


Figure 2. Types of epileptic spasms in children with WS diagnosed de novo (abs., %).

higher rate of clinical and EEG remission in patients receiving Prednisolone at doses of 40 – 60 mg/day compared to other medicines, e. g. ACTH.

Table II. Therapeutic effects of oral Prednisolone in children with WS diagnosed de novo.

Therapeutic effects / Dose of Prednisolone	Oral Prednisolone	
	5 - 6 mg/kg/24h Sample I (n = 8), %	7 - 8 mg/kg/24h Sample II (n = 8), %
Within one week:		
- improvement of ES, including	3 (37,5%)	7 (87,5%)
- stopping ES	2 (25,0%)	3 (37,5%)
- EEG improvement	5 (62,5%)	7 (87,5%)
- demise of hypsarrhythmia	1 (12,5%)	3 (37,5%)
- adverse events	1 (12,5%)	1 (12,5%)
Within two weeks:		
- improvement of ES, including	7 (87,5%)	8 (100,0%)
- stopping ES	6 (75,0%)	7 (87,5%)
- EEG improvement	8 (100,0%)	8 (100,0%)
- demise of hypsarrhythmia	6 (75,0%)	7 (87,5%)
- adverse events	1 (12,5%)	1 (12,5%)
- free from SE within 3 months	5 (62,5%)	6 (75,0%)

Note: SE – epileptic spasms, EEG – electroencephalography

The table above showing that in patients with de novo WS in which prednisolone was used the response was good, and the proportion of respondents was significantly higher in the dose group 7 – 8 mg/kg/24h than in the lower dose group, i. e., 5 – 6 mg/kg/24h (87,5% vs. 37,5%, $p = 0,017$).

DISCUSSIONS

West syndrome (WS) is an age-related epileptic encephalopathy, which can affect the development of the child and is characterized by various types of epileptic spasms, obligatory hypsarrhythmia on the EEG route and delay or regression of neurological development [1, 2]. The International League Against Epilepsy classifies the etiologies of WS into genetic, structural, metabolic and unknown. Early diagnosis and decreasing delay with treatment are essential for the improvement of overall outcome of patients with WS. A positive diagnosis of WS can be certainly obtained using cerebral magnetic resonance imaging (MRI) examinations and the application of genetic and metabolic tests. Despite the fact what the causes of the disease often remain uncertain, the etiology being often associated with neonatal conditions such as neonatal hypoglycemic brain injury and perinatal asphyxia. It is already known that hypoglycemic neonatal brain injury is recognised as an important cause of developing infantile epilepsy resistant to

antiepileptics [3, 4]. In one of the studies it was demonstrated that in the main causes of epilepsy in children are perinatal asphyxia (40.9%), neonatal hypoglycemia (14.8%) and neonatal meningitis (9.8%). In the 61 children included in the study, the seizures started at the age after 6 months in 47.5% of cases. Regression of development of moderate to severe grade was observed in 91,8 % cases. Only in 8% of patients the neurological development was normal [5]. However, the etiology of WS is very heterogeneous and includes cortical malformations, neurocutaneous syndromes, inherited metabolic disorders, perinatal brain damage i. e. asphyxia, hypoglycemia, sepsis and meningitis, and postnatal acquired brain injuries such as meningitis and head trauma [6]. WS is classified according to etiology as symptomatic (60–80%) which are known etiology, and cryptogenic etiology which are unknown etiology [7, 8]. As a clinical presentation the characteristics of epileptic seizures in children with WS are common, expressed by various types of spasms, including in flexion, extension and mixed. At an early age spasms can affect the eyeballs muscles or facial muscles. In general, the disease affects both sexes but is slight more frequent in males. Often spasms are not recognized, being weakly expressed. In such cases, the treatment is delayed and the degradation of neurological and psychical development is occurred [1, 4]. It becomes clear that the significant delay with the initiation of antiepileptic treatment in children after the clinical onset of epileptic spasms in children with perinatal conditions can be attributed to ineffective follow-up of high-risk infants and the lack of awareness about the early recognition of WS by parents as well as by primary care physicians [1, 7]. A retrospective analysis of timeline from the onset of seizures in children diagnosed with WS showed that the onset of the process usually is after the age of 4 – 7 months [7].

WS was initially clinically described by William James West in 1841 in his own son and characterized by the classical triad: (1) infantile spasms; (2) hypsarrhythmia and (3) regression of development. Currently there are new approaches to the terminology of infantile spasms vs. epileptic spasms, as well as different EEG variations, e. g., typical ictal phenomena without EEG abnormalities, developmental delay, a large spectrum of associated genetic abnormalities, uncertain pathogenesis since a large number of genes, proteins and signaling pathways play a crucial

role in the pathogenesis of SW, various treatment options; the prognosis reserved [9]. In addition to the classical manifestations of WS, epileptic spasms can be accompanied by atypical EEG phenotypes, e. g., subtle spasms and altered hippocampal rhythm, and can manifest at a younger or older age, except infancy. Currently SW is considered to be determined by a wide spectrum of disorders, i. e., the so-called infantile spasm syndrome, in association with other causative factors, including structural, infectious, metabolic, syndromic and immunological events, all of which act on a predisposing genetic background.

WS is quite difficult to treat, it is characterized by poor response to antiepileptic drugs and, consequently, it leads to intellectual disability [7]. Hormone therapy and ketogenic diet are widely used and in combination with antiepileptic medicines. The following drugs can be used for treatment, i. e., Pyridoxine, Prednisolone, Vigabatrin, Sodium Valproate, Nitrazepam, Topiramate and Levetiracetam. The response may be different, e. g., cessation of spasms, partial improvement or no improvement. The result of treatment will be considered favorable only when the spasms cease completely, there will be no relapses in the future and the disease will not progress to other types of seizures for at least 6 months [10]. Currently, biologically targeted therapies and gene therapies are increasingly being studied [9].

A recent study conducted a narrative review in several stages of six online bibliographic databases, i. e., MEDLINE (from 1946), Embase (from 1946), PubMed (from 1966), Cochrane CENTRAL (from 1996), Web of Sciences (1997) and Scopus (from 2004) and identified a multitude of clinical, laboratory and therapeutic studies of digital resources that included WS and other associated or characterizing symptoms and syndromes [9].

One of the objectives of this study was to review the existing treatment methods in WS. Thus, some studies recommend making a therapeutic attempt by starting treatment with Pyridoxine at a dose of 150 mg introduced in 5 – 10 min, to exclude pyridoxine-dependent epilepsy. In the case of a rapid clinical effect and epileptic spasms and EEG will improve, we can consider the diagnosis of Pyridoxine-dependent epilepsy.

In a French study, a feature of EEG manifestations of patients with Pyridoxine-dependent epilepsy and Pyridoxal phosphate-dependent epilepsy were

presented to determine whether they could have been diagnosed as de novo WS. The cases studied were genetically confirmed with Pyridoxine- and Pyridoxal phosphate dependent epilepsy. In a number of cases spasms were associated with other types of seizures, i. e., myoclonus and focal seizures, in one case the seizures started at birth, and none of these cases corresponded to the de novo WS. Only one case has been associated with Pyridoxine deficiency, which presents as de novo WS. This study demonstrated that de novo WS are very infrequent, proposing that a therapeutic study with Pyridoxine and Pyridoxal phosphate should be considered if the spasms are associated with other types of seizures or starts before the age of 2 months [13].

There are numerous works describing the administration of corticoids in this pathology. It is believed what standard therapy of epileptic spasms should include Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), Vigabatrin (VGB) and corticosteroids [9, 11, 12]. There are several opinions regarding this medicine, especially keeping in mind that it has some adverse effects. ACTH is used in a large range of dosing depending on the experience of the medical institution, for example, at a dose of 2 – 3 IU/kg/day which is considered to be more effective compared to the dose of 1.1 – 1.9 IU/kg/day or 1 IU/kg/day, or even in the dose of 3.1–4 IU/kg/day ($p < 0.01$) [14]. Despite the above fact, most of the studies worldwide suggest that low doses are as effective as high doses. It is recommended that treatment with ACTH should be stopped after 3 – 4 weeks after starting the therapy [9].

In another study, the authors compared the development of children received ACTH or Prednisolone, which were followed up for two years assessing the seizure severity and EEG results. All patients were tested initially and after 2 years using the Bayley III scale to assess cognitive, motor, sensorial, receptive and expressive abilities. ACTH ($n = 47$) or Prednisolone ($n = 48$) was administered for 14 days. The comparative average scores of children received ACTH were significantly lower in two areas in the ACTH group compared to the Prednisolone group, and the number of children with delay after 2 years of follow-up was significantly higher in two areas in the ACTH group compared to that with Prednisolone. The overall results did not show any significant advantage of ACTH over Prednisolone for two-year assessment of the development [9, 15].

At the same time, another randomized study analyzed the effects of high-dose ACTH in patients with newly diagnosed WS compared to Prednisolone. Infants newly diagnosed with WS were given oral prednisolone (40 – 60 mg/day) or synthetic ACTH formulation with prolonged action for 14 days intramuscularly, i. e., 40 – 60 IU/day every two days (0.5 – 0.75 mg), according to the study protocol of infantile spasm in the United Kingdom. It was found that synthetic ACTH was not better compared to Prednisolone when administered at the noted doses and was not associated with EEG improvement or clinical remission compared to Prednisolone. The study showed that more patients attained EEG remission when treated with Prednisolone compared to synthetic ACTH [16].

Another study conducted in Iran investigated infantile spasms in 20 infants received pulse therapy with Methylprednisolone intravenously, administered for 3 consecutive days, then the treatment carried out using oral Prednisolone in 56 days. The results obtained in the follow-up of these infants were determined by controlling spasms and ceasing hypsarrhythmia appreciated asleep, for 4.41 ± 1.50 days, i. e., an average rapid remission. In 60% of all the children studied early remission was observed, and the seizures were completely controlled in 15% of the patients after 24 months. Most patients (65%) had cryptogenic etiology of infantile spasms. Thus, the study found that Methylprednisolone is an effective medication using low doses, it is low cost and affordable [17].

A group of authors in a retrospective study conducted over a period of 12 years showed that hormone therapy and Vigabatrin are first-line medicines in WS, but more than a third of studied patients fail to respond to the treatments used. The response rate to treatment with the combination of Vigabatrin and Prednisolone and Vigabatrine separately was compared. The study showed a significantly better response to the composition of medicines, i. e., Vigabatrin and Prednisolone, than that with Vigabatrin alone (55.3% vs. 39.1%, $p = 0.037$). However, other medicines were also used as second-line agents after the failure of Vigabatrin, including Clobazam, Topiramate and Levetiracetam. Of the antiepileptic agents used, no antiepileptic drugs showed a response as good as Prednisolone. The response was significantly better in the higher

dose group (≥ 40 mg/day) than in the lower dose group (66.7% vs. 12.5%, $p = 0.028$) [18].

The authors of another study suggest that treatment with Prednisolone at a dose of 40 – 60 mg/day for 14 days may be considered effective and well tolerated [9, 19]. The pathophysiological aspects of Prednisolone are determined by its action by regulating and improving immune disorders related to epileptic spasms [20]. The potential side effects of this therapy such as immunosuppression and infections, hypertension, metabolic reactions and kidney failure have been mentioned [20, 21]. In addition, several studies argue the greater effectiveness in seizures control of Prednisolone compared to ACTH intramuscularly [22] after 3 months of treatment. The results of other studies do not report any significant differences between children received ACTH and Prednisolone [23]. Similarly, attempts have been made to use Pyridoxine as an additional therapy to ACTH or Prednisolone, but no beneficial effects have been reported in the group of children with a combination of Prednisolone with Pyridoxine compared to those alone with Prednisolone [24].

At the moment there is a wide discussion about the ketogenic diet that has been proposed as an alternative and effective treatment in WS. Diet consists of an increased intake of fats, adequate proteins and low intake of carbohydrates. The effectiveness of this diet has been reported in patients with WS both in reducing/stopping spasms and in normalizing the EEG [25]. Good results were also achieved with a modified ketogenic diet using MCT oil or Atkins diet, which combines the low-carbohydrate diet with medium chain triglycerides at a dose of 10 g/day) and foods rich in fat. This treatment is reported to produce a marked seizures reduction approximately in 45% of affected children [26, 27].

By the way, several classic and new antiepileptic drugs have been proposed to treat epileptic spasms. The most common and effective medicines used for this purpose include Nitrazepam, Levetiracetam, Sodium valproate, Topiramate, Zonisamide, Rufinamide, Clobazam, Perampanel and Vigabatrin (VGB), used as monotherapy or in variable combinations [27]. However, some of them have not yet obtained clear beneficial results.

VGB widely used in the treatment of epileptic spasms at the initial dose of 50 mg/kg/day up to 150 mg/kg/day and shows better results at increased doses,

i. e., 100 – 148 mg/kg/day, showing ceasing spasms in 15.9% of cases and a good EEG changes in 30.8% of cases [28]. The medicine have adverse effects such as retinal toxicity in 21 – 34% cases at over 6 months of treatment, reversible and asymptomatic changes of signaling in the thalamus, basal ganglia, brainstem tectum and cerebellar nuclei in cerebral imaging, i. e., “brain VGB-associated abnormalities” [29]. Such changes are especially common in children received with high doses of VGB simultaneously to hormonal treatment [30]. Frequently, seizures in WS lead to status epilepticus that causes a major health problem in children [31], and the evaluation of clinical-EEG aspects is necessary in such cases [32, 33, 34].

In the presented article we described several methods of treatment with corticosteroids, with various medicines and in various doses, as well as combinations of antiepileptics with hormone therapy. The results were different, but it was found with certainty that hormonal treatment is effective and beneficial and is superior to other therapies in WS. The presented results are also showed in this study, which compared Prednisolone using in different doses.

CONCLUSIONS

Therapy with corticosteroids is effective in the treatment of epileptic spasms and WS. Diagnosis of the disease at early stages allows an adequate therapeutic strategy. Differential diagnosis at the onset of seizures should be made with epileptic seizures provoked by the deficiency of Pyridoxine and other types of seizures. Oral Prednisolone in adequate doses allows remission of clinical symptoms and relief of hypsarrhythmia if the diagnosis made on early stage of the process. Administration of oral Prednisolone at doses 7 – 8 mg/kg/24h to patients with de novo WS shows a higher clinical and EEG response compared with lower doses, i. e., 5 – 6 mg/kg/24h. The shorter time until the initiation of the treatment of epileptic spasms is the gold standard for obtaining a beneficial clinical-EEG response, but also for obtaining some benefits of improving neurological development. We recommend conducting comparative studies of patients with epileptic spasms including WS for longer periods of time and with various doses of oral Prednisolone to evaluate the dosing protocols of the medicine and long-term results.

BIBLIOGRAFIE / BIBLIOGRAPHY

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.eplepsyres.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. TACERN 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 Mencaroni, 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. Feghieu 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 Bhardwaj, 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