



FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

SÓNIA GOMES CORREIA

## **Espasmos Epiléticos: Caracterização Clínica e Neurofisiológica**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de  
CRISTINA DUARTE PEREIRA  
MARIA DA CONCEIÇÃO BRITO NEVES ROBALO

FEVEREIRO/2019

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

## **Espasmos Epiléticos: Caracterização Clínica e Neurofisiológica**

**AUTORES:**

Sónia Correia<sup>1</sup>

Cristina Pereira<sup>1,2,3</sup>

Conceição Robalo<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>2</sup>Consulta de Epilepsia e Laboratório de Eletroencefalografia do Centro Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico de Coimbra do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

<sup>3</sup>Centro Integrado de Epilepsia do CHUC

**E-mail:** sonia37correia@hotmail.com

**ÍNDICE**

Abreviaturas .....	3
Resumo .....	4
Abstract .....	5
Introdução .....	7
Materiais e Métodos .....	9
Resultados .....	11
a) População: .....	11
b) Semiologia Clínica dos Espasmos Epiléticos.....	11
c) Exames Complementares de Diagnóstico .....	13
d) Terapêutica e Respetiva Resposta .....	15
e) Síndrome Eletroclínico .....	16
f) Diagnóstico Etiológico .....	16
g) Prognóstico .....	18
h) Correlações.....	19
Discussão .....	22
Conclusão .....	26
Agradecimentos .....	27
Bibliografia .....	28

**ABREVIATURAS**

**ADG** - Atraso de Desenvolvimento Global

**AP** - Atividade Paroxística

**DPM** - Desenvolvimento Psicomotor

**EE** - Espasmos Epiléticos

**EEG** - Eletroencefalograma

**EHI** - Encefalopatia Hipóxica-Isquémica

**EIEE** - *Early Infantile Epileptic Encephalopathy*

**FAE** - Fármacos Antiepiléticos

**FIRES** - *Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome*

**ILAE** - *International League Against Epilepsy*

**PEA** - Perturbação do Espectro do Autismo

**PHDA** - Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

**SW** - Síndrome de West

**TAE** - Terapêutica Antiepilética

## **RESUMO**

**Introdução:** Os espasmos epiléticos (EE) são um dos tipos de crises mais frequentes em idade pediátrica e integram variados síndromes electroclínicas.

**Objetivo:** Caracterizar os EE enquanto fenómeno clínico, identificando características clínicas, neurofisiológicas, etiológicas e prognósticas.

**Materiais e Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo, baseado na revisão dos processos clínicos das crianças diagnosticadas com espasmos epiléticos, entre 1998 e 2018, no Hospital Pediátrico de Coimbra. Analisou-se: género, história pregressa, antecedentes familiares, idade de início, semiologia clínica, desenvolvimento psicomotor, investigação imagiológica, genética e metabólica, resposta ao tratamento, síndrome electroclínico e diagnóstico etiológico.

**Resultados:** Foram estudadas 99 crianças, 52,5% do género masculino, que apresentavam EE com idade de início entre os 15 dias e os 11 anos. Segundo os registos, os EE foram simétricos em 52,8% (38/72), assimétricos em 33,3% (24/72); 42,9% (42/98) foram em extensão; 36,7% (36/98) em flexão e 20,4% (20/98) espasmos mistos. Oitenta e três por cento (82/99) dos espasmos estavam associados outro tipo de crise epilética. A caracterização electroencefalográfica identificou hipsarritmia em 41,4% (41/99), atividade paroxística focal/multifocal em 33,3% (33/99) e atividade paroxística generalizada em 11,1% (11/99). Apenas 10 crianças (10,4%) controlaram os espasmos em monoterapia, sendo que 68,8% (66/96) foram farmacorresistentes. Os antiepiléticos mais utilizados foram a Vigabatrina 53,1% (51/96), Valproato de Sódio 20,8% (20/96) e Fenobarbital 8,3% (8/96). A quase totalidade da amostra (90,8%-91/98) apresentou alterações do neurodesenvolvimento: atraso de desenvolvimento global em 75,5% (74/98) e perturbação do espectro do autismo em 11,2% (11/98). Em 70% identificou-se um síndrome electroclínico: West em 53,5%, Encefalopatia epilética de início precoce em 11% e Lennox-Gastaut em 5%. Quanto à etiologia, 33% apresentavam uma causa estrutural, 21% genética; 13% múltipla, 6% metabólica, 3% infecciosa e 23% desconhecida.

**Conclusão:** Os espasmos epiléticos integram epilepsias da primeira infância maioritariamente farmacorresistentes, com polimorfismo de crises, associando graves problemas de neurodesenvolvimento e em que a principal etiologia é a estrutural.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Pediatria; Epilepsia; Espasmos Epiléticos; Encefalopatia Epilética; Etiologia; Síndromes Epiléticos; Prognóstico

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Epileptic spasms (EE) are one of the most frequent seizures types in the pediatric age and they integrate a variety of electroclinical syndromes.

**Objective:** To characterize EE as a clinical phenomenon identifying their clinical, neurophysiological, aetiological and prognostic characteristics.

**Material and Methods:** Descriptive and retrospective study, based on the review of the clinical processes of children diagnosed with EE between 1998 and 2018, at the Pediatric Hospital of Coimbra. We analysed: gender, previous personal history, family history, age of onset, clinical semiology, psychomotor development, imaging data, genetic and metabolic investigation, response to treatment, electroclinical syndrome and etiological diagnosis.

**Results:** We studied 99 children, in which 52.5% were male, with age of onset of EE ranging from 15 days to 11 years. Clinically, the EE were symmetrical in 52.8% (38/72) and asymmetrical in 33.3% (24/72); 42.9% (42/98) in extension; 36.7% (36/98) in flexion and 20.4% (20/98) were mixed. Eighty-three percent (82/99) were associated with another type of epileptic seizure. The electroencephalographic characterization identified hypsarrhythmia in 41.4% (41/99), focal/multifocal paroxysmal activity in 33.3% (33/99) and generalized paroxysmal activity in 11.1% (11/99). Only 10 children (10.4%) were able to controlled the spasms in monotherapy; and 68.8% (66/96) were drug-resistant. The most commonly used antiepileptics were: Vigabatrin, prescribed in 53.1% (51/96), followed by Sodium Valproate in 20.8% (20/96) and Phenobarbital at 8.3% (8/96). The majority of the cases (90.8% - 91/98) presented with neurodevelopment changes: overall developmental delay in 75.5% (74/98) and autism spectrum disorder in 11.2% (11/98). In 70% of the patients an electroclinical syndrome was identified: West Syndrome in 53.5%, Epileptic encephalopathy of early onset in 11%, and Lennox-Gastaut in 5%. Regarding the aetiology, 33% were structural, 21% genetic; 13% multiple, 6% metabolic, 3% infectious and 23% unknown.

**Conclusion:** Epileptic spasms are presented in mainly drug-resistant epilepsies, associated with seizures polymorphism and severe neurodevelopment problems, and the main aetiology is structural.

**KEY-WORDS**

Pediatrics; Epilepsy; Epileptic Spasms; Epileptic Encephalopathy; Aetiology; Epileptic Syndromes; Prognosis

## **INTRODUÇÃO**

Espasmos epiléticos (EE) são um tipo de crise epilética que se define por contrações súbitas dos músculos axiais e proximais dos membros, ocorrendo em flexão e/ou extensão, com duração variável entre 1-2 segundos, e manifestando-se tipicamente em salvas <sup>(1-3)</sup>. Estas crises são despoletadas frequentemente com o acordar/adormecer, ou relacionados com as refeições, contudo podem ocorrer noutros períodos do dia. Os espasmos representam o tipo de crise epilética mais comum em crianças com idade inferior a 2 anos<sup>(2)</sup>, sendo que na sua maioria surgem no primeiro ano de vida, contudo não são restritos a esta faixa etária, pois existem relatos de casos com aparecimento mais tardio <sup>(1, 3)</sup>. O seu diagnóstico pode ser um desafio, especialmente após introdução de terapêutica antiepilética (TAE), pois quando a clínica é frustrante, podem mimetizar outras patologias benignas como cólicas, reflexo de *startle* ou doença de refluxo gastroesofágico <sup>(4)</sup>.

Segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE), os espasmos podem ser de início focal, generalizado ou desconhecido <sup>(5)</sup>.

Após o diagnóstico de espasmos, devemos classificar o tipo de epilepsia assim como o síndrome eletroclínico. A idade de início, a clínica e o eletroencefalograma (EEG) podem permitir a classificação em síndrome epilético. Os espasmos epiléticos podem integrar a clínica do Síndrome de West (SW), Síndrome de Ohtahara, Encefalopatia Mioclónica Precoce, Síndrome de Lennox-Gastaut, entre outros. O SW, definido pela presença de EE, padrão de hipsarritmia no EEG, e atraso/regressão de desenvolvimento, é um dos síndromes epiléticos pediátricos mais prevalente e de prognóstico mais reservado. A hipsarritmia é um padrão caótico de ondas lentas assíncronas de alta voltagem com pontas multifocais, associada a mau prognóstico <sup>(6)</sup>. Espasmos associados a hipsarritmia apenas são encontrados nos casos de SW, contudo estas crises epiléticas podem aparecer acopladas a outros padrões eletroencefalográficos no EEG <sup>(3)</sup>, razão pela qual SW e EE não são sinónimos.

A caracterização dos espasmos depende dos resultados da investigação eletroencefalográfica e imagiológica, complementada com estudos genéticos e metabólicos, de forma a identificar a etiologia dos espasmos <sup>(7)</sup>. O diagnóstico etiológico tem implicações na remissão das crises, na escolha terapêutica bem como no prognóstico da doença <sup>(8, 9)</sup>. A etiologia dos espasmos, assim como de qualquer crise epilética, pode ser classificada em seis categorias distintas - estrutural, genética, infecciosa, imunológica, metabólica ou



desconhecida, sendo que múltiplas etiologias podem estar presentes <sup>(7)</sup>. O prognóstico dos EE depende da sua etiologia, embora esteja frequentemente associado a sequelas <sup>(10)</sup>.

Os EE podem ser um sintoma de inúmeras epilepsias e/ou de encefalopatias epiléticas de início em idade pediátrica. O atraso de desenvolvimento aquando o diagnóstico de espasmos pode ser explicado tanto pela etiologia como pela encefalopatia associada.

A maioria dos EE são farmacorresistentes à TAE instituída. Esta tem como objetivo controlar tanto as crises epiléticas como atingir a normalização do EEG do doente <sup>(6)</sup>. Como segunda linha, a corticoterapia, a imunoterapia e a dieta cetogénica podem ser recomendadas, sendo que frequentemente a cirurgia da epilepsia chega a ser equacionada <sup>(9)</sup>.

O **objetivo** deste projeto é o estudo dos espasmos epiléticos enquanto fenómeno clínico integrante de epilepsias e encefalopatias epiléticas de início em idade pediátrica, considerando: 1) semiologia, 2) características neurofisiológicas, 3) estudo etiológico, 4) caracterização sindrómica, 5) terapêutica, 6) comorbilidades. No processo, esperamos definir melhor a evolução e o prognóstico das crianças com EE.

## **SUJEITOS/AMOSTRAS/MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo retrospectivo com análise descritiva dos processos clínicos das crianças diagnosticadas com espasmos epiléticos, entre 1998 e 2018 (21 anos), na consulta de Neuropediatria e Epilepsia do Centro de Desenvolvimento do Hospital Pediátrico (HP) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). O HP-CHUC é um hospital de nível III na região centro de Portugal e a sua área de influência (primária, secundária e terciária) abrange cerca de dois milhões e oitocentos mil habitantes. Desde fevereiro de 2011, a faixa etária admitida foi alargada até aos 18 anos, sendo anteriormente até aos 13 anos.

O tempo de seguimento mínimo e máximo deste estudo foram de 29 dias (0,08 anos) e de 18,2 anos, respetivamente, com uma média de seguimento de 5,05 anos.

Os casos foram identificados com recurso ao registo clínico eletrónico em uso corrente no hospital - *Sclinic®* e ao *FileMaker®* - registo informatizado dos relatórios de EEG do mesmo hospital.

Como **critérios de inclusão** foram utilizados: diagnóstico clínico e eletroencefalográfico de EE e idade de início de espasmos inferior a 18 anos.

Os **critérios de exclusão** aplicados foram: crianças com diagnóstico de espasmos apenas clínicos e o surgimento dos espasmos antes de 1998.

Foram analisadas as seguintes variáveis: i) género, ii) história pré-natal e perinatal, iii) antecedentes familiares, iv) idade de início dos espasmos, v) semiologia dos EE, vi) imagiologia cerebral, vii) investigação genética e metabólica, viii) diagnóstico etiológico ix) síndrome eletroclínico, x) TAE utilizada e respetiva resposta, xi) desenvolvimento psicomotor (DPM) prévio ao primeiro episódio de espasmos e atual. Todas as variáveis foram codificadas como variáveis qualitativas nominais.

A idade de início dos espasmos foi agrupada em quatro grupos etários relacionados com o possível síndrome epilético em questão: idade inferior a um mês (espasmos neonatais); idade entre o primeiro e terceiro mês de vida; idade compreendida entre o quarto e os 12 meses; idade superior a 12 meses de vida (espasmos tardios).

Os défices neurológicos, a caracterização das crises e o DPM foram avaliados em múltiplos tempos: T0 - antes do aparecimento dos EE, T1 - aquando o diagnóstico de EE e T2 - à data da última consulta de Neuropediatria.

Considerou-se que o doente apresentava crises epiléticas polimórficas quando se registavam três ou mais crises diferentes.

A caracterização eletroencefalográfica dos espasmos foi conseguida através da análise dos três primeiros EEG após o diagnóstico clínico de EE.

Os espasmos foram classificados como farmacorresistentes quando persistiram apesar da toma de dois ou mais fármacos antiepiléticos, em dose máxima, em monoterapia ou em associação, segundo a definição da ILAE <sup>(11)</sup>.

O diagnóstico etiológico e em síndromes eletroclínicas foram elaborados de acordo com os critérios da ILAE de 2017 <sup>(7)</sup>.

As causas estruturais, diagnosticadas por Ressonância Magnética (RM) ou Tomografia Computorizada (TC), foram agrupadas em seis grupos: i) Atrófica ii) Vascular iii) Encefalopatia Hipóxica-Isquémica (EHI) iv) Neoplásica v) Malformativa vi) Infeciosa.

A análise estatística foi elaborada através do IBM SPSS Statistics 25.0 para o Windows 10, tendo sido utilizado para avaliação da significância estatística o Teste Qui-Quadrado ou o Teste Exato de Fisher, conforme adequado. O nível de significância adotada para o estudo foi de 0,05 (5%).

Foram cumpridas todas as exigências éticas impostas pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, sendo que os dados foram obtidos através de uma base de dados pré-existente devidamente anonimizada que foi elaborada a partir de dados clínicos, analíticos e imagiológicos recolhidos do processo clínico de cada doente.

## **RESULTADOS**

### **a) População:**

Neste estudo foram incluídas 99 crianças com o diagnóstico clínico e eletroencefalográfico de espasmos epiléticos, sendo que 52 (52,5%) eram do sexo masculino.

Apenas foi possível avaliar a história pré-natal de 95 crianças, sendo que 40% (38/95) tinham história pré-natal relevante. Os três problemas mais frequentes neste período foram: infecções em 7,4% (7/38), restrição de crescimento intrauterino (RCIU) em 5,3% (5/38) e hipoglicémias não controladas em 5,3% (5/38).

Quanto à idade gestacional, 70,7% (70/99) nasceram com idade gestacional de termo, enquanto 18,2% foram prematuros (18/99) e apenas 1,0% (1/99) pós-termo. Relativamente ao parto, 42,5% (37/87) nasceram por parto eutócico e 57,5% (50/87) por parto distócico.

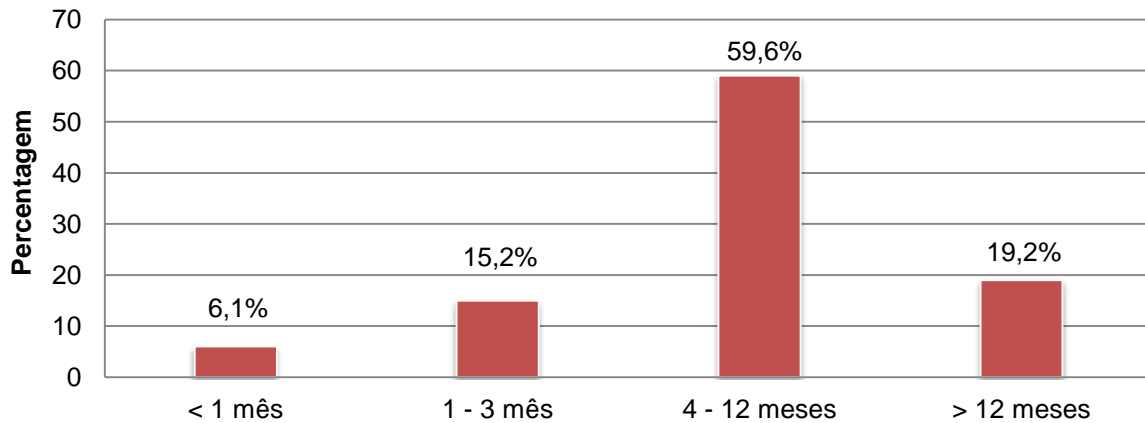
Existiram intercorrências perinatais em 43,9% (43/98), sendo as mais frequentes: as convulsões neonatais (20/43), a EHI (14/43) e os acidentes vasculares cerebrais (AVC) (9/43). Em 30/43, a complicação perinatal foi considerada a causa dos espasmos epiléticos: EHI em 14/30, AVC em 5/30, Infecções em 5/30, Hipoglicémias em 3/30 e Síndrome de Dificuldade Respiratória em 3/30.

A história familiar também foi avaliada sendo que 17,2% (17/99) tinha familiares com epilepsia. A consanguinidade foi confirmada em 3,03% (3/99) dos casos.

### **b) Semiologia Clínica dos Espasmos Epiléticos:**

A idade mínima de diagnóstico dos espasmos foi de 15 dias e a máxima de 11 anos, com uma idade média de 5,5 anos.

A idade de início dos espasmos foi dividida em 4 grupos etários como se representa no gráfico:



**Gráfico 1: Idade de início dos espasmos epiléticos (em meses).**

Quanto à apresentação clínica dos EE: 42,9% (42/98) ocorreram em extensão, 36,7% (36/98) em flexão, e apenas 20,4% (20/98) foram mistos.

A simetria dos espasmos foi registada em 72/99 (72,7%) doentes, sendo que 52,8% (38/72) eram simétricos, 33,3% (24/72) assimétricos e 13,9% (10/72) apresentavam espasmos tanto simétricos como assimétricos.

Os espasmos foram as únicas crises epiléticas a manifestarem-se em 17,2% dos casos. Em 82,8% (82/99), as crianças apresentavam outro tipo de crise epilética. Destas, 47,6% eram crises polimórficas (39/82).

Quarenta e nove por cento das crianças (47/96) apresentavam um atraso de desenvolvimento global (ADG) em T0.

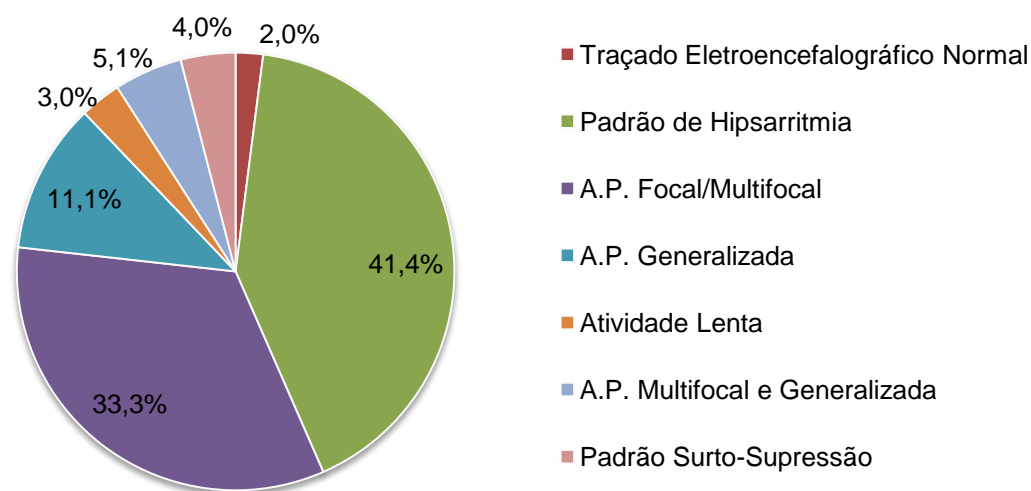
Em T1, o DPM e o exame neurológico apresentavam alterações em 87,9% (87/99) e 89,9% (89/98), respetivamente. Quarenta e cinco (45,5%) crianças apresentavam ADG, 33,3% (33/99) apresentavam regressão e 9,1% (9/99) evidenciava paragem de DPM. Das alterações mais frequentes a nível de exame neurológico destacam-se as alterações do tónus tanto de forma isolada em 55/98 casos (55,6%), como associadas a outras alterações neurológicas em 18,2% (18/98). Nove crianças (9,2%) tinham o diagnóstico prévio de paralisia cerebral.

Sessenta e quatro (64,6%) crianças apresentavam sintomatologia para além da neurológica. A maioria, 47/99 (47,5%), apresentava envolvimento de múltiplos sistemas em simultâneo (dimorfismos/ofthalmológico/dermatológico/pulmonar/ORL), sendo que 8,1% (8/99) associava

apenas envolvimento oftalmológicos, 5,1% (5/99) dimorfismos faciais e 3% tinha alterações a nível da ORL (laringomalácia).

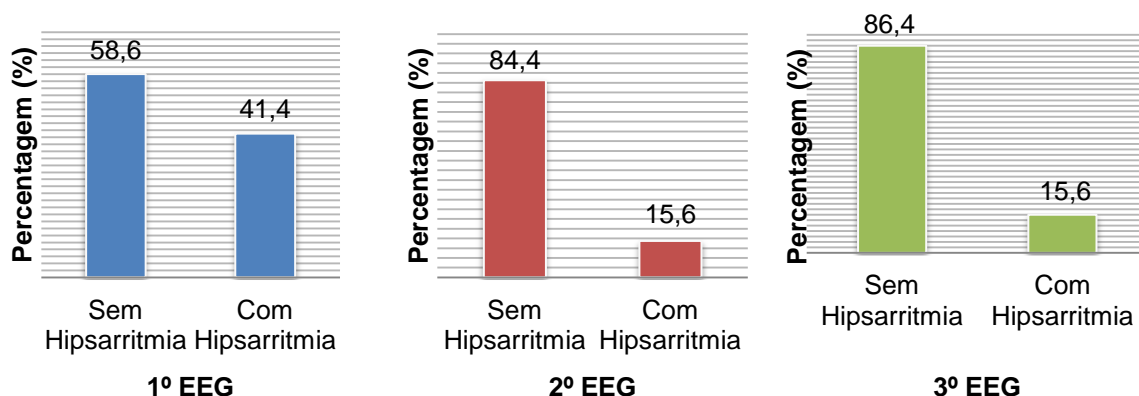
**c) Exames Complementares de Diagnóstico:**

O traçado do primeiro EEG realizado revelou em 41,4% (41/99) padrão de hipsarritmia, 33,3% (33/99) atividade paroxística focal/multifocal, 11,1% (11/99) atividade paroxística generalizada, 5,1% (5/99) atividade tanto multifocal como generalizada, 4,0% (4/99) padrão surto-supressão e 3,0% (3/99) atividade lenta. Apenas duas crianças apresentavam traçado eletroencefalográfico normal.



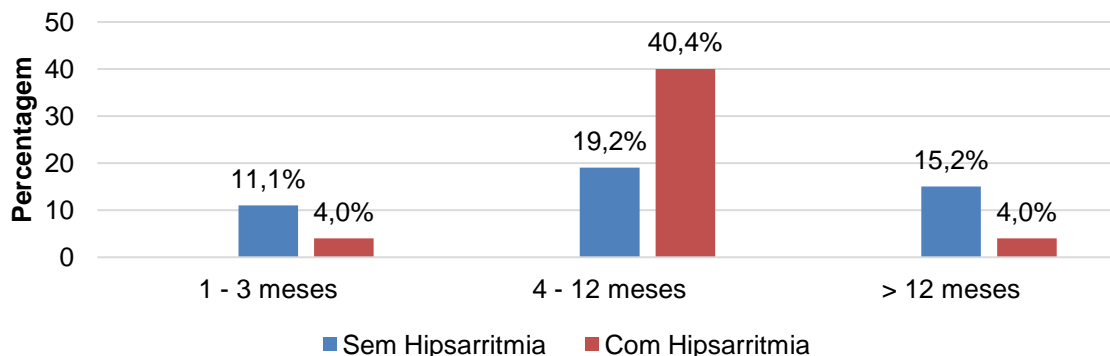
**Gráfico 2: Traçados eletroencefalográficos encontrados no primeiro EEG.**

Legenda: A.P. - Atividade Paroxística.



**Gráfico 3: Evolução do padrão de Hipsarritmia.** Legenda: EEG - Eletroencefalograma.

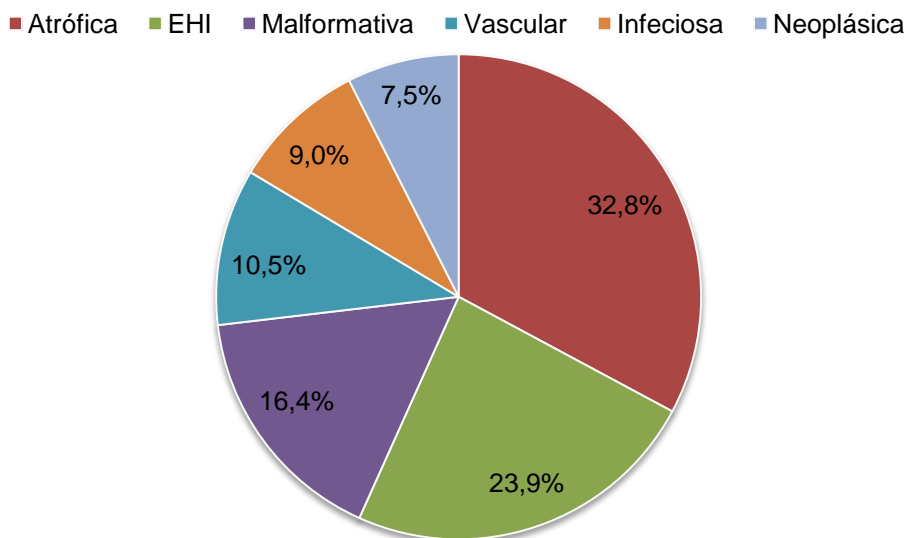
A hipsarritmia foi detetada em 49,9% (49/99) das crianças após a análise dos três EEG, sendo que no final deste estudo apenas 14/49 (28,6%) destas crianças mantinham o padrão de hipsarritmia.



**Gráfico 4: Relação entre idade de início dos EE e o padrão de hipsarritmia.**

Das 92 crianças que realizaram RM crânio-encefálica, 72,8% (67/92) apresentavam alterações: atrofia córtico-subcortical em 26,1% (24/92), sequelas de EHI em 18,5% (17/92) e sinais de infecção em 6,5% (6/92).

Todas as alterações encontradas foram agrupadas consoante a origem da lesão epileptiforme nos seguintes grupos: i) Atrófica, ii) Vascular, iii) EHI, iv) Neoplásica, v) Malformativa, vi) Infeciosa.



**Gráfico 5: Divisão da etiologia estrutural.** Legenda: EHI - Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica.

O estudo genético e metabólico foi realizado na maioria das crianças diagnosticadas com EE. Setenta e oito crianças fizeram estudo genético, com alterações em 41,0% (32/78) dos casos. Quanto à investigação metabólica, esta foi realizada em 85 crianças, sendo que 16,5% (14/85) apresentavam parâmetros metabólicos anormais. A punção lombar foi realizada em 46/85 (54,1%) crianças, em que apenas 13,0% (6/46) apresentavam anomalias (1 proteinorráquia aumentada, 2 alteração níveis glicina, 2 aumento lactato, 1 detecção vírus herpes).

#### **d) Terapêutica e Respetiva Resposta:**

Sessenta e seis crianças (68,8%) desenvolveram espasmos farmacorresistentes, sendo que apenas 10 crianças (10,4%) controlaram os espasmos em monoterapia: 5/10 tinham etiologia desconhecida, 3/10 etiologia estrutural, 1/10 etiologia metabólica e 1/10 etiologia genética.

Os três fármacos antiepiléticos (FAE) mais frequentemente prescritos para controlo dos espasmos foram a Vigabatrina em 53,1% (51/96), o Valproato de Sódio em 20,8% (20/96) e o Fenobarbital em 8,3% (8/96). Quando não houve resposta satisfatória à primeira TAE, os FAE mais recomendados como segunda linha foram: Valproato de Sódio 26,7% (23/86), Benzodiazepinas (BDZ) 24,4% (21/86) e 7,0% Levetiracetam (6/86). Foi também utilizada corticoterapia (Hidrocortisona e Prednisolona) como segunda ou terceira linha em 13/86 (15,1%) doentes.

Em 39/96 crianças (40,6%) foram utilizados suplementos vitamínicos para possível controlo de crises, com resposta positiva em 51,3% (20/39) dos casos, sendo que a piridoxina foi a vitamina mais vezes prescrita.

Em 16,5% (16/97) dos doentes foram recomendadas dietas adaptadas para controlar os espasmos: 15/16 seguiram uma dieta cetogénica e 1/16 uma dieta hipoproteica (criança com fenilcetonúria). Sob dieta cetogénica, 11/16 crianças responderam positivamente à terapêutica dietética.

A opção cirúrgica, utilizada tanto como terapêutica curativa como paliativa, foi realizada em 6,3% (6/96) das crianças: 2/6 polimicrogiria, 1/6 ganglioglioma, 1/6 lesões sequelares de infeção, 1/6 malformação cortical, 1/6 crises atónicas (calosotomia). Com a cirurgia, 4/6 crianças diminuíram ou controlaram as crises epiléticas.



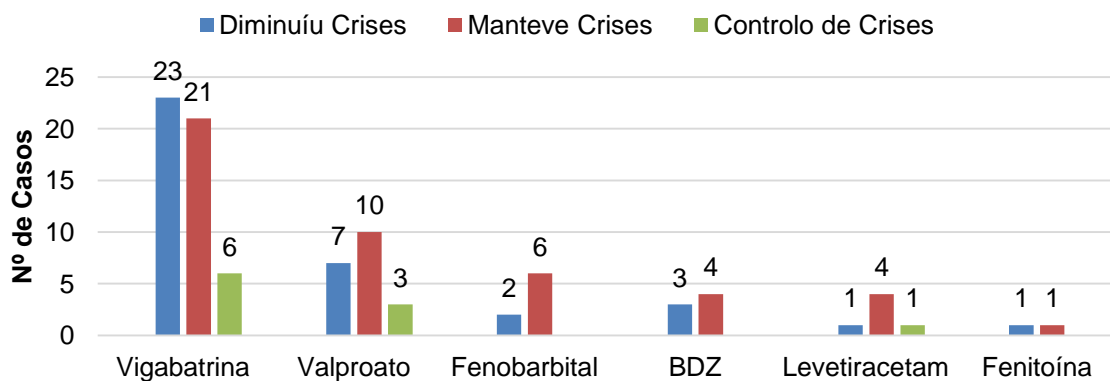


Gráfico 6: Terapêutica de primeira linha e respetiva resposta. Legenda: BDZ - Benzodiazepinas.

#### e) Síndrome Eletroclínico:

Em 70,7% identificou-se um síndrome eletroclínico. Apesar de existirem mais síndromes eletroclínicas associados aos espasmos, na nossa população-amostra, foram diagnosticados SW em 53,5% (53/99), Encefalopatia epilética de início precoce (EIEE) 11,1% (11/99), Síndrome de Lennox-Gastaut 5,1% (5/99) e *Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome* (FIRES) 1% (1/99). A classificação em EIEE engloba o Síndrome de Ohtahara 2% (2/11) e a Encefalopatia Mioclónica Precoce 9% (9/11).

#### f) Diagnóstico Etiológico:

Após estudo etiológico os casos foram agrupados da seguinte forma:

Tabela I: Diagnóstico Etiológico

		Nº de Casos	N em %
<b>Diagnóstico Etiológico</b>	Estrutural	33	33,3%
	Genética	21	21,2%
	Múltipla	13	13,1%
	Metabólica	6	6,1%
	Infeciosa	3	3,0%
	Autoimune	0	0,0%
	Desconhecida	23	23,2%

A etiologia múltipla, encontrada em 13/99 (13,1%) agrupa casos com etiologia estrutural/genética (8/13), estrutural/infeciosa (4/13) e genética/metabólica (1/13).

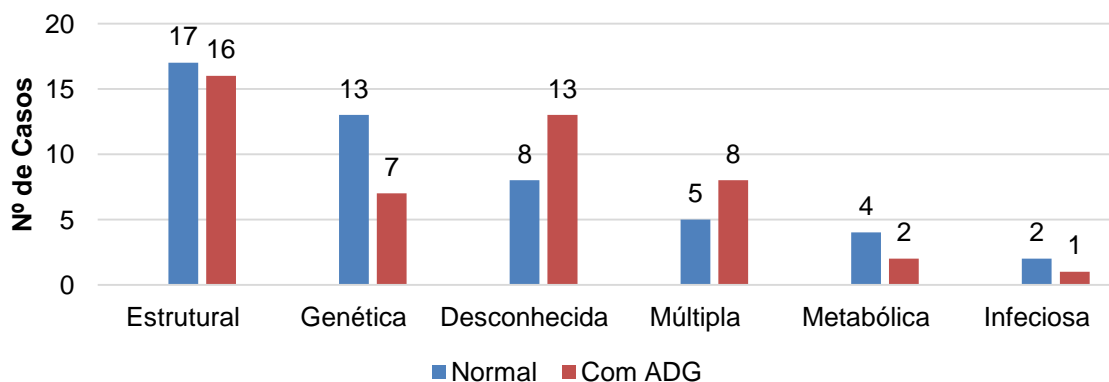
Quando relacionamos o diagnóstico etiológico com a resposta à terapêutica, os resultados mostraram que a existência de uma etiologia específica influencia negativamente a resposta à terapêutica ( $p = 0,037$  - Teste de Qui-Quadrado). O grupo mais farmacorresistente foi o de etiologia estrutural, enquanto que as crianças sem diagnóstico etiológico responderam melhor à terapêutica (**Tabela II**).

**Tabela II: Relação entre o diagnóstico etiológico e a resposta à TAE**

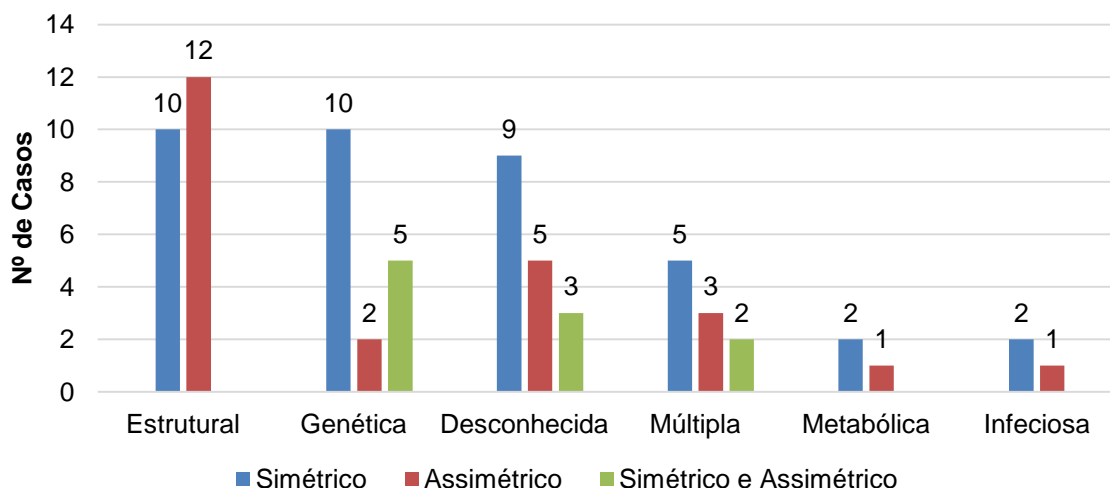
		<u>Sem resposta à TAE % (nº)</u>	<u>Com resposta à TAE % (nº)</u>	<u>Total % (nº)</u>
<b>Diagnóstico Etiológico</b>	Estrutural	29,2% (28)	5,2% (5)	34,4% (33)
	Genética	14,6% (14)	5,2% (5)	19,8% (19)
	Múltipla	8,3% (8)	5,2% (5)	13,5% (13)
	Metabólica	2,1% (2)	4,2% (4)	6,3% (6)
	Infeciosa	2,1% (2)	0,0% (0)	2,1% (2)
	Desconhecida	12,5% (12)	11,5%(11)	24,0% (23)
<b>Total % (nº)</b>		<b>68,8% (66)</b>	<b>31,3% (30)</b>	<b>100,0% (96)</b>

Legenda: TAE - Terapêutica Antiepilética

O diagnóstico etiológico foi também relacionado com o DPM prévio ao início das crises (T0) (**Gráfico 7**) não havendo significância estatística entre estas variáveis ( $p = 0,457$  - Teste de Qui-Quadrado), assim como não houve significância entre o diagnóstico etiológico e a simetria dos EE ( $p = 0,207$  - Teste de Qui-Quadrado) (**Gráfico 8**).



**Gráfico 7: Relação entre Diagnóstico Etiológico e o Desenvolvimento psicomotor em T0 (nº de casos).** Legenda: ADG - Atraso de Desenvolvimento Global.



**Gráfico 8: Relação entre diagnóstico etiológico e a simetria dos espasmos (Nº de casos).**

### g) Prognóstico:

Em T2, o prognóstico das crianças com EE foi avaliado em três vertentes:

1) Défice Neurológico: 69,4% (68/98) das crianças apresentavam alterações ao exame neurológico, sendo que as mais frequentes foram défices motores em 67,7% (46/68), alterações isoladas do tônus em 16,2% (11/68) e alterações neurológicas múltiplas em 9,2% (9/68) das crianças.

2) Frequência das crises: 45,8% (44/96) das crianças já não apresentava qualquer tipo de crise à data da última consulta. Contudo em 52 crianças, 27 (51,9%) mantinham crises com a mesma frequência, 21 (40,4%) diminuíram o número de crises e apenas quatro (7,69%) aumentaram a frequência.

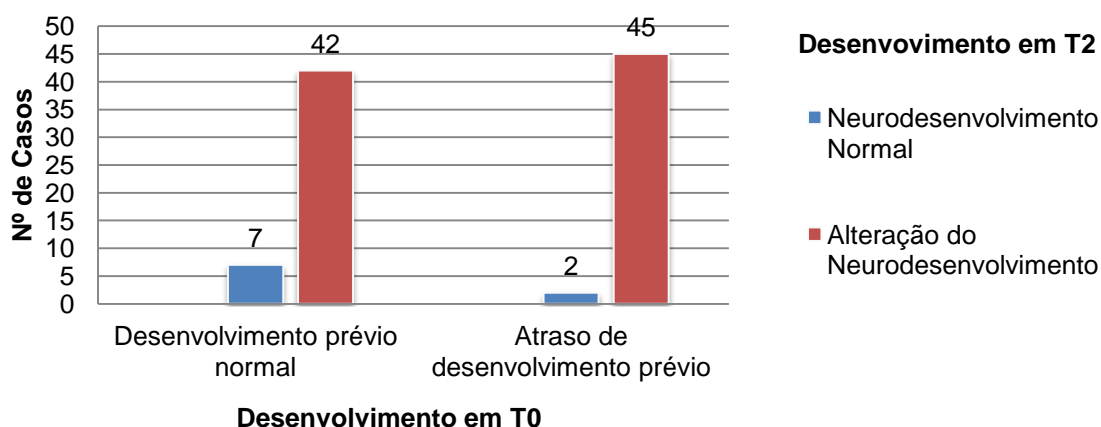
3) Desenvolvimento Psicomotor: Apenas 9,2% (9/98) apresentavam DPM normal à data da última consulta. As alterações do desenvolvimento mais frequentes foram: ADG em 75,5% (74/98) e perturbações do espectro do autismo (PEA) em 11,2% (11/98). De uma forma isolada, 2% (2/98) das crianças desenvolveram défice cognitivo, 1% (1/98) apresentava perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) e 1% (1/98) dificuldades na aprendizagem.

## h) Correlações:

De forma a tentar perceber quais as características clínicas ou eletroencefalográficas que influenciam o prognóstico, relacionamos algumas variáveis com as três vertentes estudadas para avaliação do prognóstico.

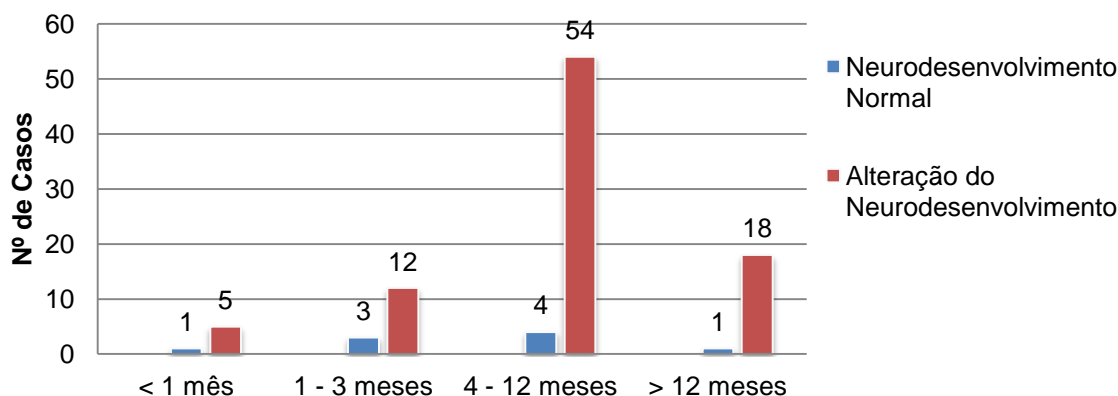
No que diz respeito ao género, verificamos que o sexo feminino apresentou um pior prognóstico no controlo das crises relativamente ao masculino, embora sem significância estatística ( $p = 0.066$  - Teste de Fisher).

O desenvolvimento em T0, prévio ao início dos EE, não influenciou o desenvolvimento em T2, à data da última consulta ( $p = 0,092$  - Teste de Qui-Quadrado) (**Gráfico 9**)



**Gráfico 9: Influência do desenvolvimento prévio aos EE no prognóstico.**

A idade em que se iniciaram os espasmos não influenciou o prognóstico a nível de DPM das crianças com estas crises epiléticas ( $p = 0,359$  - Teste Qui-Quadrado) (**Gráfico 10**).



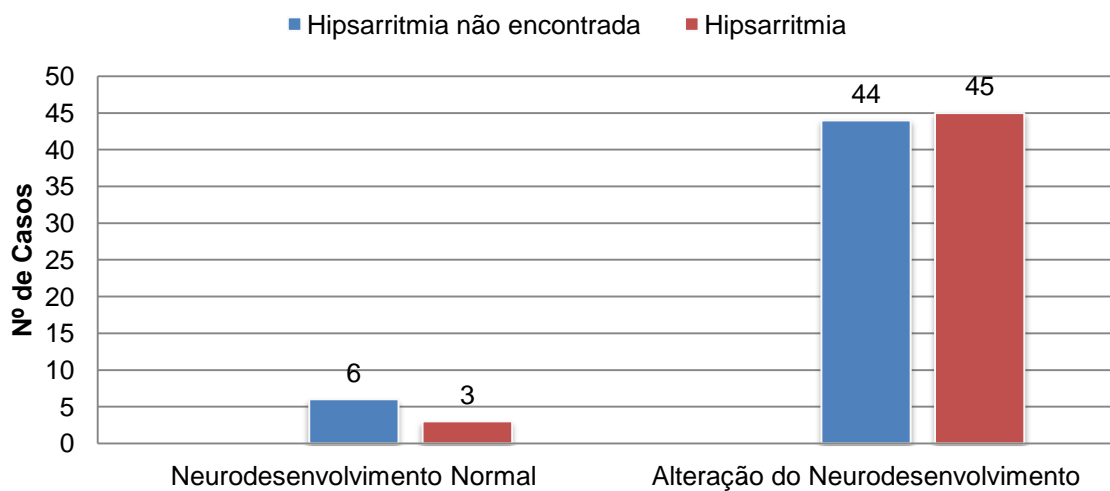
**Gráfico 10: Distribuição das alterações do DPM em T2 pela a idade de início.**

A presença de crises polimórficas relacionou-se de forma estatisticamente significativa com pior prognóstico em termos de remissão de crises em T2 ( $p = 0,002$  - Teste de Fisher) (**Tabela III**).

**Tabela III: Relação entre crises polimórficas e evolução das crises epiléticas em T2.**

		< 3 crises epiléticas % (nº)	Crises Polimórficas % (nº)	Total % (nº)
<b>Crises epiléticas em T2</b>	Sem Crises	35,4% (34)	10,4% (10)	45,8% (44)
	Manteve crises	25,0% (24)	29,2% (28)	54,2% (52)
<b>Total % (nº)</b>		60,4% (58)	39,6% (38)	100,0% (96)

A presença do padrão de hipsarritmia em qualquer um dos EEG estudados não aparenta influenciar o futuro desenvolvimento psicomotor destas crianças ( $p = 0,264$  - Teste de Fisher) (**Gráfico 11**).



**Gráfico 11: Influência da Hipsarritmia no prognóstico.**

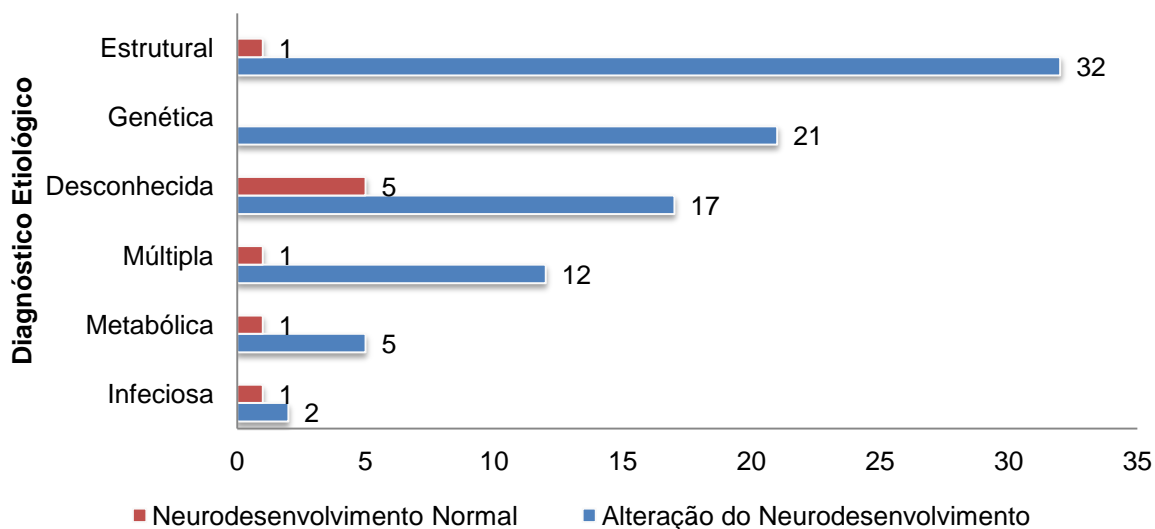
As crises epiléticas, os défices neurológicos e o desenvolvimento psicomotor foram correlacionados com a farmacoresistência dos EE (**Tabela IV**).

Tabela IV: Influência da farmacorresistência no prognóstico

Farmacorresistência		Crises		Exame Neurológico		Neurodesenvolvimento	
		Controlo de crises	Manteve crises	EN Normal	EN Alterado	DPM Normal	DPM Alterado
Farmacorresistência	Com Resistência	18,3% (17)	49,5% (46)	14,7% (14)	53,7% (51)	1,1% (1)	67,4% (64)
	Sem Resistência	26,9% (25)	5,4% (5)	14,7% (14)	16,8% (16)	7,4% (7)	24,2% (23)
	<b>Total</b>	45,2% (42)	54,8% (51)	29,5% (28)	70,5% (67)	8,4% (8)	91,6% (87)
<b>Teste de Fisher</b>		p = 0,000		p = 0,013		p = 0,001	

Legenda: EN - Exame Neurológico; DPM - Desenvolvimento Psicomotor

De forma a perceber influência da etiologia dos EE no prognóstico, esta variável foi relacionada com o DPM (**Gráfico 12**) e com remissão das crises em T2, sendo que se encontrou significância estatística referente ao neurodesenvolvimento ( $p = 0,012$  - Teste Qui-Quadrado), mas não quando correlacionada com o controlo das crises ( $p = 0,598$  - Teste de Qui-Quadrado).



**Gráfico 12: Relação entre o diagnóstico etiológico e o prognóstico.**

Até ao final do estudo 7,1% (7/99) das crianças faleceu, sendo que a causa da mortalidade não esteve relacionada diretamente com a epilepsia.

## **DISCUSSÃO**

O presente trabalho focou-se na caracterização clínica e neurofisiológica dos EE, com intuito de perceber melhor a evolução e prognóstico destas crises epiléticas sendo que já foi utilizada a nova classificação etiológica da epilepsia da ILAE de 2017 <sup>(7)</sup>.

Relativamente à epidemiologia dos espasmos, alguns estudos apontam para uma prevalência dos EE maior no sexo masculino <sup>(12)</sup>, contudo no nosso estudo, a prevalência dos EE não variou com o sexo das crianças, sendo o rácio masculino/feminino de 1:1. Esta discrepância pode dever-se ao tamanho da nossa amostra relativamente aos estudos anteriores. O género das crianças foi avaliado em diversos estudos como possível fator de prognóstico, existindo estudos que negam diferença prognóstica <sup>(12)</sup> e outros que revelaram que ser do sexo feminino é fator de bom prognóstico <sup>(10)</sup>. No presente estudo não houve significância estatística entre o género e prognóstico dos espasmos.

A história familiar de epilepsia foi inferior no nosso estudo (17,2%) quando comparada com o estudo de Ben et al.<sup>(13)</sup>. Esta diferença pode dever-se ao fato do nosso estudo ser retrospectivo, dependendo dos registos e da investigação realizada por outros profissionais.

Na nossa população, a maioria (80,9%) dos casos de EE tiveram início antes do primeiro ano de vida (**Gráfico 1**) o que está de acordo com a literatura <sup>(14)</sup>. Contudo, 19,2% dos espasmos foram classificados como espasmos tardios, sendo esta percentagem superior à relatada noutros estudos, em que espasmos após o primeiro de vida eram considerados raros <sup>(12)</sup>, com prevalência entre 2% a 8% <sup>(15)</sup>. A realização do Vídeo-EEG em todos os casos de EE diagnosticados pode ter permitido um melhor e mais fácil diagnóstico destas crises no nosso estudo.

Independentemente da idade em que os espasmos começaram, o prognóstico em termos de neurodesenvolvimento foi o mesmo: predominou o ADG independentemente da idade de início dos espasmos (**Gráfico 10**). Estes resultados foram diferentes dos encontrados noutros estudos, pois início de espasmos precoce foi associado a mau prognóstico em múltiplos trabalhos <sup>(10, 12, 13)</sup>.

Estudos mostram que o atraso de desenvolvimento prévio aos EE pode ser um fator de mau prognóstico <sup>(12, 13)</sup>, o que não conseguimos comprovar no presente estudo. Apesar deste dado, um neurodesenvolvimento normal no final do seguimento foi mais frequente quando

as crianças tinham um desenvolvimento adequado previamente ao início dos EE, contudo sem significância estatística (**Gráfico 9**). Esta relação pode estar a ser influenciada pelo método de avaliação de neurodesenvolvimento na última consulta, não tendo sido sempre usadas escalas padronizadas, mas por vezes registos clínicos. O nosso estudo ajudou também a perceber que um neurodesenvolvimento normal prévio é mais frequente na etiologia genética e estrutural, enquanto que na etiologia desconhecida e múltipla foi mais frequente um ADG marcado antes mesmo da manifestação clínica dos espasmos, principalmente nos casos de ausência de diagnóstico etiológico (**Gráfico 7**).

Quanto à apresentação clínica dos EE, as crianças da nossa amostra revelaram uma semiologia variável quando comparada com outros estudos<sup>(12, 13)</sup>, mais uma vez devido provavelmente ao Vídeo-EEG, que permitiu a análise pormenorizada de todas as crises epiléticas. Os espasmos em extensão foram os mais frequentes, seguidos dos espasmos em flexão e só depois os espasmos mistos ao contrário do encontrado por Gul Mert et al.<sup>(12)</sup>. É importante alertar para a apresentação dos espasmos mistos, que no nosso estudo se manifestaram numa percentagem significativa (20,4%), pois estes espasmos podem ter clínica menos alarmante atrasando assim o diagnóstico, o que tem consequências negativas a nível de prognóstico<sup>(2, 10)</sup>. A semiologia dos espasmos parece estar relacionada com a etiologia<sup>(15)</sup>. Mais especificamente, espasmos assimétricos foram associados a etiologia conhecida, enquanto que espasmos simétricos a etiologia desconhecida<sup>(15)</sup>. Contudo tal não se verificou no presente estudo (**Gráfico 8**), pois os espasmos simétricos foram prevalentes em todas as etiologias, exceto na estrutural. Nesta, os espasmos assimétricos foram apenas ligeiramente predominantes, com um rácio assimétrico/simétrico de 1:1,2. Este fato poderá estar relacionado com a imaturidade cerebral aquando o início das crises bem como a extensão e a velocidade com que a atividade epileptiforme se propaga entre hemisférios cerebrais<sup>(5, 16)</sup>.

Enquanto que noutros estudos a percentagem de espasmos associados a outras crises epiléticas rondou os 55%<sup>(13)</sup>, no nosso estudo esta percentagem foi muito superior (82,8%), isto porque, no presente trabalho, a deteção de crises incluía o registo vídeo-EEG, o que pode melhorar a deteção de crises menos evidentes, nomeadamente mioclonias e crises tónicas, não identificadas apenas clinicamente. As crises múltiplas foram apontadas em vários estudos como indicador de mau prognóstico<sup>(13, 17)</sup>. Esta hipótese foi confirmada no nosso estudo (**Tabela III**), pois as crianças com crises polimórficas apresentavam, principalmente a nível do controlo das crises, pior prognóstico que as crianças que só apresentavam espasmos como crise epilética. No final do nosso estudo 45,8% das crianças



já não apresentava qualquer crise epilética. Este resultado foi mais favorável do que os encontrados em alguns estudos anteriores <sup>(12)</sup>. Este fato deve-se provavelmente à longa duração de seguimento das crianças no presente estudo e à disponibilidade de um amplo leque de opções terapêuticas. Não encontramos relação entre a etiologia e a remissão das crises ao contrário do que o estudo de Gul Mert G aponta <sup>(12)</sup>.

O EEG revelou traçados eletroencefalográficos muito variáveis, tal como era esperado <sup>(15)</sup>. Apesar dos espasmos estarem frequentemente associados a hipsarritmia, este não é um padrão obrigatório em todos os casos de espasmos, pois outros achados eletroencefalográficos estavam presentes (**Gráfico 2**). O padrão hipsarritmia, nos casos em que tende a desaparecer, fá-lo logo no início do plano terapêutico (**Gráfico 3**). Não encontramos estudos anteriores de forma a comparar a evolução da hipsarritmia. Um estudo realizado em espasmos epiléticos tardios, mostrou ausência de hipsarritmia nas crianças com mais de um ano de idade <sup>(15)</sup>. Todavia, no nosso estudo isso não se verificou, pois 4,0% das crianças com espasmos tardios desenvolveram hipsarritmia (**Gráfico 4**). Um estudo realizado por Kelley et al <sup>(2)</sup> revelou não haver diferença no prognóstico entre grupo doentes com e sem padrão de hipsarritmia no EEG, resultado este confirmado pelo nosso estudo (**Gráfico 11**).

No presente estudo, a maioria (68,8%) dos EE foram resistentes à terapêutica, percentagem esta superior à evidenciada por outros estudos <sup>(13)</sup>. Quando correlacionamos a resistência à TAE com o prognóstico verificamos que crianças com espasmos de difícil controlo tem pior evolução prognóstica em todas as vertentes avaliadas (**Tabela IV**), tal como verificado em vários estudos <sup>(13, 17-19)</sup>. O grupo onde se notou maior farmacorresistência foi no de etiologia estrutural, visto que a maioria das lesões cerebrais não são reversíveis apenas com farmacoterapia. Tal como era esperado, a resposta ao TAE foi mais favorável no caso da etiologia ser desconhecida (**Tabela II**). As restantes etiologias apresentaram uma percentagem elevada (54,3%) de farmacorresistência.

O SW foi o síndrome electroclínico mais frequente, contudo não o único encontrado, o que comprova que EE e SW não são sinónimos, tal como se assumia até recentemente. A literatura referente à evolução para outros síndromes electroclínicos é um pouco discrepante, sendo que alguns estudos afirmam que a evolução para Síndrome Lennox-Gastaut é rara <sup>(13)</sup> enquanto que outros apresentam percentagens na ordem dos 20-25% <sup>(12, 18)</sup>. No presente estudo a evolução ocorreu em 5,1% dos casos.

No nosso estudo, uma etiologia específica foi encontrada em 76,8% dos casos e em 23,2% a etiologia permaneceu desconhecida (**Tabela I**), resultados concordantes com estudos anteriores recentes <sup>(14)</sup>. A etiologia estrutural foi a responsável pela maioria dos espasmos epiléticos estudados. A RM é portanto um exame fulcral no estabelecimento do diagnóstico etiológico da maioria das crises. A EHI foi a patologia mais vezes associada a espasmos, tal como ocorreu em outros estudos <sup>(13,20)</sup>. Estudos mais antigos mostram uma diferença menor entre etiologia conhecida e desconhecida, contudo os meios complementares de diagnóstico eram menos acessíveis ou menos exaustivos, razão pela qual alguns doentes eram classificados como tendo espasmos de etiologia desconhecida <sup>(18, 21)</sup>.

Um estudo realizado por Kalvelas et al. mostrou que certas etiologias dos espasmos tem uma evolução ligeiramente mais favorável <sup>(18)</sup>. No nosso estudo, quando correlacionamos diagnóstico etiológico com o prognóstico, percebemos que, independentemente da etiologia específica, a maioria das crianças apresentava rebato a nível psicomotor (**Gráfico 12**), sendo esta alteração mais grave nos casos de etiologia conhecida. O neurodesenvolvimento normal foi apenas ligeiramente melhor nos casos sem diagnóstico etiológico.

No último *follow-up*, 91,8% das crianças apresentava alterações a nível psicomotor, sendo este resultado o mais grave que encontramos após revisão da literatura <sup>(13, 17)</sup>. A evolução para uma perturbação do espectro do autismo foi de 11,2%, sendo um resultado inferior ao encontrado noutros estudos <sup>(12, 17, 22)</sup>, o que poderá ser explicado pela a afetação neurológica em causa, por exemplo, uma paralisia cerebral, que pode impossibilitar o diagnóstico de outras patologias.

Na literatura a taxa de mortalidade associada aos espasmos epiléticos foi estimada entre 5%-30% <sup>(14, 17)</sup>, sendo que a do nosso estudo foi de 7,1%. Contudo, ao contrário do comprovado no estudo realizado por Gul Mert et al. <sup>(12)</sup>, os casos de morte não foram todos espasmos sintomáticos, já que 2/7 casos tinham etiologia desconhecida.

## **LIMITAÇÕES**

O presente estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente as inerentes a um estudo retrospectivo, que na grande maioria das vezes apresentam dados incompletos. Idealmente a avaliação do neurodesenvolvimento deve ser obtida através do recurso sistemático a escalas padronizadas o que nem sempre foi possível.

## **CONCLUSÃO**

Os espasmos epiléticos continuam a ser um tipo de crise epilética com prognóstico muito reservado. Integram epilepsias maioritariamente farmacorresistentes, com polimorfismo de crises, associando graves problemas de neurodesenvolvimento e em que a principal etiologia é a estrutural.

A existência de polimorfismo de crises epiléticas, a farmacorresistência e o diagnóstico de uma etiologia específica são fatores de mau prognóstico. O prognóstico tanto a nível de remissão de crises como a nível de DPM, é mais favorável na ausência de uma etiologia específica.

No futuro, a realização de um estudo prospetivo, com base numa população-amostra com categorias homogéneas de maior tamanho, poderá contribuir para a obtenção de mais e melhores respostas a algumas questões ainda por esclarecer relativamente a fatores de prognóstico dos EE, assim como o papel da hipotermia na prevenção de sequelas epiléticas de EHI.

## **AGRADECIMENTOS**

Não posso deixar de agradecer a algumas pessoas que foram imprescindíveis à realização deste estudo.

À Doutora Cristina Duarte Pereira por ter aceite a orientação deste trabalho, pela revisão científica, conhecimentos transmitidos, disponibilidade, dedicação e simpatia.

À Doutora Maria da Conceição Brito Neves Robalo pela coorientação, ensinamentos e experiência transmitida, tal como pela revisão científica.

À minha família, em particular aos meus pais, Teresa e David, por todo o carinho, apoio incondicional e compreensão incansável em todos os momentos.

Por último, aos meus amigos Tiago, Vanessa, Tatiana, Alexandra, Branco e Rita, pela paciência, pela ajuda e pelo apoio inesgotável nos momentos mais críticos.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clin Drug Investig*. 2018;38(2):113-24.
2. Kelley SA, Knupp KG. Infantile Spasms-Have We Made Progress? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(5):27.
3. Marchi LR, Seraphim EA, Corso JT, Naves PV, Carvalho KC, Ramirez MD, et al. Epileptic spasms without hypsarrhythmia in infancy and childhood: tonic spasms as a seizure type. *Epileptic Disord*. 2015;17(2):188-93.
4. Krag A, Holmes GL. Diagnosing infantile spasms: Accuracy of the internet. *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt A):239-41.
5. Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disord*. 2018;20(2):77-87.
6. Nenadovic V, Whitney R, Boulet J, Cortez MA. Hypsarrhythmia in epileptic spasms: Synchrony in chaos. *Seizure*. 2018;58:55-61.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
8. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018;139:73-9.
9. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18024.
10. Calderon Romero M, Arce Portillo E, Lopez Lobato M, Munoz Cabello B, Blanco Martinez B, Madruga Garrido M, et al. [Cryptogenic West syndrome: Clinical profile, response to treatment and prognostic factors]. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(3):176-82.
11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.

12. Gul Mert G, Herguner MO, Incecik F, Altunbasak S, Sahan D, Unal I. Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. *Int J Neurosci*. 2017;127(11):1012-8.
13. Ben Abdelaziz R, Ben Chehida A, Lamouchi M, Ben Messaoud S, Ali Mohamed D, Boudabous H, et al. Factors predictive of prognosis of infantile spasms. A retrospective study in a low-income country. *Arch Pediatr*. 2019;26(1):1-5.
14. Hrachovy RA, Frost JD, Jr. Infantile spasms. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:611-8.
15. Ronzano N, Valvo G, Ferrari AR, Guerrini R, Sicca F. Late-onset epileptic spasms: clinical evidence and outcome in 34 patients. *J Child Neurol*. 2015;30(2):153-9.
16. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97.
17. Iype M, Saradakutty G, Kunju PA, Mohan D, Nair MK, George B, et al. Infantile spasms: A prognostic evaluation. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(2):228-35.
18. Karvelas G, Lortie A, Scantlebury MH, Duy PT, Cossette P, Carmant L. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure*. 2009;18(3):197-201.
19. Metsähonkala L, Gaily E, Valanne L, Blomstedt G. Etiology and Long-Term Outcomes of Late-Onset Infantile Spasms. *Neuropediatrics*. 2015;46(4):269-76.
20. Vaddi VK, Sahu JK, Dhawan SR, Suthar R, Sankhyan N. Knowledge, Attitude and Practice (KAP) Study of Pediatricians on Infantile Spasms. *Indian J Pediatr*. 2018;85(10):836-40.
21. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*. 2010;51(10):2168-74.
22. Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):13-8.