

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Tese será disponibilizado
somente a partir de 03/01/2026.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

LARA CRISTINA ANTUNES DOS SANTOS

**ANÁLISE QUANTITATIVA DA HIPSARRITMIA EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Associado Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

**Botucatu
2025**

LARA CRISTINA ANTUNES DOS SANTOS

ANÁLISE QUANTITATIVA DA HIPSARRITMIA EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutora em Fisiopatologia em
Clínica Médica.**

Orientador: Prof. Associado Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Botucatu
2025

S237a

Santos, Lara Cristina Antunes dos

Análise quantitativa da hipsarritmia em pacientes com Síndrome de West / Lara Cristina Antunes dos Santos. -- Botucatu, 2025

55 p. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu

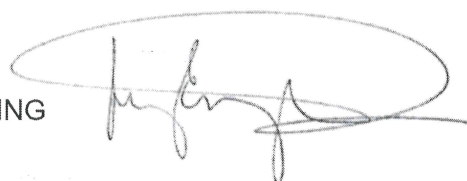
Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

1. Epilepsia. 2. Síndrome de West. 3. Eletroencefalograma. 4.
Encefalopatias. 5. Espasmos infantis. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE LARA CRISTINA ANTUNES DOS SANTOS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 03 dias do mês de janeiro do ano de 2025, às 14h30min, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de LARA CRISTINA ANTUNES DOS SANTOS, intitulada **Análise quantitativa da Hipsarritmia em pacientes com Síndrome de West**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Neurociências e Saúde Mental / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ELAINE KEIKO FUJISAO (Participação Virtual) do(a) Clínica Dra Elaine Keiko Fujisao, Profa. Dra. NIURA APARECIDA DE MOURA RIBEIRO PADULA (Participação Virtual) do(a) Botucatu - SP, Prof. Dr. JAIME OLBRICH NETO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. RODRIGO BAZAN (Participação Virtual) do(a) Depto. de Neurociências e Saúde Mental / FM/Botucatu - Unesp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: aprovada _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING



Documento assinado digitalmente
gov.br LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING
Data: 19/01/2025 13:07:04-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Às crianças com epilepsia e suas famílias.

Agradeço a Deus, por me amparar em todos os momentos, e aos meus pais, Antonio Carlos e Maria F. de C. Antunes dos Santos, e meus irmãos, Carla e André Antunes dos Santos, por serem instrumentos Dele nesse amparo incondicional.

Aos meus filhos, Felipe e Isabela Lapena Barreto, pela compreensão, paciência e apoio.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, pela colaboração em todos os sentidos.

Ao meu orientador, Prof. Associado Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting, por ter me guiado através desse complexo e maravilhoso caminho.

CONTEÚDO

RESUMO.....	6
ABSTRACT	7
Lista de Abreviaturas.....	8
Lista de Figuras.....	9
Lista de Tabelas	10
1 – INTRODUÇÃO	11
Síndrome de West	11
Epidemiologia	12
Quadro clínico e investigação.....	12
Etiologia.....	13
Tratamento	15
Eletroencefalograma.....	15
Fisiopatologia.....	18
Estudos quantitativos.....	19
2 – JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	20
3 – MÉTODOS	22
Sujeitos.....	22
Eletroencefalograma.....	22
Análise de coerência	23
Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência (DICS)	23
Neuroimagem	24
Análise estatística.....	25
4 – RESULTADOS	26
Dados clínicos	26
Análise de coerência	28
Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência (DICS)	34
Análise da neuroimagem / tomografia computadorizada.....	37
Análise quantitativa da neuroimagem e correlação com os mapas DICS	41
5- DISCUSSÃO	43
6- CONCLUSÕES	47
7- REFERÊNCIAS.....	48

RESUMO

A hipsarritmia pode ser visualizada no eletroencefalograma de crianças com encefalopatias epiléticas e é constituída de atividade de base desorganizada com predomínio de atividade epileptiforme do tipo onda aguda-onda lenta, onda lenta, ponta-onda e poliponta onda, de altíssimo potencial e aspecto anárquico. Ocorre mais frequentemente na síndrome de West e faz parte do contexto dessa síndrome, uma encefalopatia epilética cujo diagnóstico está baseado na tríade: crises epiléticas do tipo espasmos epiléticos/infantis, atraso, parada ou involução do desenvolvimento neuropsicomotor e hipsarritmia ao eletroencefalograma. Apesar do padrão bem estabelecido, seu reconhecimento pode ser difícil. Em adição, a fisiopatologia completa, incluindo as estruturas cerebrais envolvidas na patogênese deste padrão permanecem em investigação. Os objetivos desse estudo foram: analisar quantitativamente a hipsarritmia dos traçados dos eletroencefalogramas de crianças com Síndrome de West utilizando a técnica de coerência; localizar as descargas usando Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência (DICS); correlacionar os dados encontrados com os achados de neuroimagem. Foram incluídos 21 pacientes com hipsarritmia. As análises mostraram redução acentuada da conectividade cerebral demonstrada pela análise de coerência na frequência de 12Hz. A origem das descargas observadas na hipsarritmia é heterogênea com predomínio nas regiões temporal e frontal. A análise entre a avaliação localizatória da coerência e o volume de substância cinzenta mostrou áreas de correlação positiva localizadas nas regiões temporais, frontais, no cíngulo posterior e cerebelo.

Palavras-chave: epilepsia, síndrome de West, eletroencefalograma, encefalopatias, espasmos infantis

ABSTRACT

Hypsarrhythmia is visualized in electroencephalograms of children with epileptic encephalopathies. It is characterized by disorganized background with predominant epileptiform discharges such as spike-slow wave, slow waves, spike-wave and polyspike-wave, with extremely high potential and anarchic aspect. It occurs more frequently in West syndrome and is part of its diagnostic context. West syndrome is an epileptic encephalopathy, and the diagnosis is based in the triad of epileptic spasms, stop, delay or regression of the development and electroencephalographic pattern with hypsarrhythmia. Despite the well established pattern sometimes it is not easily recognized. Furthermore, complete physiopathology including brain structures involved in the pathogenesis of this electroencephalographical pattern remains under investigation. The objectives of this study were: to quantitatively analyze hypsarrhythmia in EEG tracings of children with West Syndrome using the coherence technique; to locate the discharges using Dynamic Imaging of Coherence Sources (DICS); to correlate the data obtained with neuroimaging findings. 21 patients with hypsarrhythmia were included. The analysis showed a marked reduction in brain connectivity demonstrated by coherence analysis at a frequency of 12Hz. The source of the discharges observed in hypsarrhythmia was heterogeneous with a predominance in the temporal and frontal regions. The analysis between the localization assessment of coherence and the volume of gray matter showed areas of positive correlation located in the temporal, frontal, posterior cingulate and cerebellum regions.

Keywords: epilepsy, West syndrome, electroencephalogram, encephalopathy, infantile spasms

Lista de Abreviaturas

BASED – Burden of AmplitudeS and Epileptiform Discharges

DICS – Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência

EEG – Eletroencefalograma

EI – Espasmos Infantis

Hz - Hertz

ILAE – Liga Internacional Contra Epilepsia

MNI – Montreal Neurological Institute

ms – milissegundos

RPDC - Coerência Parcial Direcionada Renormalizada

SEEI - Síndrome dos Espasmos Epilépticos Infantis

TC – Tomografia computadorizada

Lista de Figuras

Figura 1: Exemplo de traçado com hipsarritmia (paciente 6).	18
Figura 2: Análise individual de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West na frequência de 4Hz..	29
Figura 3: Análise individual de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West na frequência de 8Hz..	30
Figura 4: Análise individual de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West na frequência de 12Hz..	31
Figura 5: Análise promediada de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West e 10 controle nas frequências de 4Hz, 8Hz e 12Hz..	32
Figura 6: Análise estatística das matrizes de coerência entre os eletrodos obtidas do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West comparados com um grupo de 10 controles nas frequências de 4Hz, 8Hz e 12Hz.....	33
Figura 7: Localização das descargas observadas em 21 pacientes com síndrome de West utilizando a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS).	35
Figura 8: Exames de tomografia computadorizada de 16 pacientes com hipsarritmia	39
Figura 9: Correlação entre mapas de substância cinzenta obtidos a partir da tomografia computadorizada de 16 pacientes com hipsarritmia e a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS) realizada no EEG.....	42

Lista de Tabelas

Tabela 1: Principais etiologias dos espasmos epilépticos.	14
Tabela 2: Escala Burden of AmplitudeS and Epileptiform Discharges.....	17
Tabela 3: Dados clínicos e eletroencefalográficos de 21 pacientes com síndrome de West.	27
Tabela 4: Localização (valor máximo) das descargas observadas em 21 pacientes com síndrome de West utilizando a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS).....	34
Tabela 5: Correlação entre mapas de substância cinzenta obtidos a partir da tomografia computadorizada de 16 pacientes com hipsarritmia e a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS) realizada no EEG.....	41

1 – INTRODUÇÃO

Síndrome de West

A Síndrome de West consiste em uma encefalopatia epiléptica que compreende a tríade: espasmos infantis, parada ou regressão do desenvolvimento e hipsarritmia ao eletroencefalograma. Apresenta importância relacionada à evolução com prejuízo cognitivo e pelo maior risco de comorbidades como o autismo (Matos et al, 2024). A Síndrome dos Espasmos Epilépticos Infantis (SEEI) engloba crianças com síndrome de West e aquelas que apresentam espasmos infantis sem que preencham todos os critérios para síndrome de West (Zuberi et al, 2022).

Os espasmos epilépticos representam a manifestação clínica mais comumente encontrada na Síndrome de West. Primeiramente descrita em 1841 por William James West, um médico britânico que observou essas crises em seu filho, a síndrome e suas características ainda são extensivamente estudadas até o momento, 183 anos depois (West, 1841).

A hipsarritmia, principal alteração encontrada nos eletroencefalogramas de crianças com espasmos epilépticos, foi descrita em 1954, por Gibbs et al (Wilmshurst et al., 2017). Em 1971, Friedman e Pampiglione concluíram que o padrão de hipsarritmia no eletroencefalograma (EEG) de uma criança consiste em um sinal de implicações prognósticas de danos neurológicos graves.

Diversos autores mostraram que a confiabilidade do reconhecimento visual da hipsarritmia pode ser falha entre diferentes profissionais e até entre momentos diferentes dos mesmos profissionais (Hussain et al., 2015), o que motivou estudos de medidas quantitativas (Smith et al., 2018) e o desenvolvimento de uma escala de graduação a ser aplicada nos EEGs de crianças com espasmos infantis e encefalopatias epilépticas (Mytinger, 2021). Descrita como uma atividade lenta de muito alta voltagem sobreposta por atividades epileptiformes de aspecto caótico, a hipsarritmia pode ter aspecto fragmentado durante o sono e ainda pode ocorrer com predomínio de componente lento, rápido ou ser assimétrica (Lauzán et al., 2015), dificultando seu diagnóstico.

Epidemiologia

A síndrome de West é classificada como encefalopatia epiléptica por causar danos cerebrais que levam ao declínio cognitivo. Sua incidência encontra-se na faixa de 2 a 3,5 /10 mil nascidos vivos, com início entre três e sete meses de idade e entre 3 e 12 meses de idade para a SEEI. Apesar da etiologia muito diversificada, exibe relação com lesões estruturais cerebrais predominantes, evidenciando a importância da realização da neuroimagem (Mata et al., 2015; Zuberi et al. 2022). Aproximadamente 64% dos pacientes apresentam crises refratárias e 88% atraso no desenvolvimento (Sillanpää et al., 2006; Mohamed et al., 2011; Gaily et al., 2016).

Quadro clínico e investigação

Em crianças, os espasmos epilépticos podem ser denominados espasmos infantis (EI) e são caracterizados por crise tônica em flexão ou extensão de pescoço, tronco e membros, com predomínio em membros superiores, muitas vezes com duração menor do que um segundo. Além dos tipos “em flexão” e “extensão”, os espasmos infantis podem ser classificados como mistos, quando há flexão de tronco e membros superiores e extensão dos membros inferiores (Kellaway, 1979).

O cuidador pode relatar que a criança “assusta sem motivo” e é predominante que várias crises ocorram em sequência, no início ou fim do sono. O intervalo entre as crises pode durar segundos e a criança pode gritar e/ou chorar nesse período. Os espasmos epilépticos são as crises predominantes associadas à hirsutia, mas não são as únicas crises que podem ocorrer em sua presença. Parada do comportamento, quedas da cabeça e desvios oculares também podem ocorrer e não é raro uma criança com a síndrome apresentar vários tipos de crises durante sua evolução (Lee et al., 2015).

A partir dos espasmos infantis é iniciada a investigação e tratamento dessa entidade considerada emergência em neurologia infantil, tanto por se tratar de crises epilépticas quanto porque a instituição do tratamento precoce com controle das crises e a melhora do padrão eletroencefalográfico está relacionada a um

melhor prognóstico, com desempenho cognitivo mais próximo ou até dentro do esperado para a idade (Wilmshurst et al., 2015).

Na presença de crises com essa semiologia, descritas na anamnese neuropediátrica detalhada, somada à avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor, ocorre a suspeita da síndrome de West e, então, o eletroencefalograma e neuroimagem são solicitados. Na maioria das vezes, os cuidadores, já na primeira consulta, referem que alguma função do desenvolvimento neuropsicomotor que havia sido adquirida na fase esperada foi perdida. Mediante a presença de hipsarritmia ao EEG, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e crises do tipo espasmos epilépticos, o diagnóstico da síndrome de West pode ser feito. Durante a evolução do quadro frente ao tratamento, tanto o padrão eletroencefalográfico quanto as crises podem sofrer modificações (Mata et al., 2015).

Etiologia

De etiologia heterogênea, a síndrome de West foi anteriormente classificada como criptogênica - ou sintomática, quando a classificação criptogênica se referia às causas provavelmente sintomáticas (Lee, Yeon et al., 2015). Um ou mais fatores etiológicos podem ser identificados na maioria dos casos de Espasmos Infantís (60-70%). O seguimento com neuroimagem e tomografia por emissão de pósitrons (PET) pode aumentar a proporção de causa conhecida até 90%. Um estudo com 251 crianças identificou a causa em 161 pacientes, sendo estrutural-adquirida a mais comum (22%), seguida pela genética (14%), estrutural-congênita (11%), genética-estrutural (10%), metabólica (5%) e infecciosa (2%). A avaliação clínica e ressonância magnética providenciam o diagnóstico em 55% das crianças. Esses resultados enfatizam a importância da avaliação clínica e da ressonância nos casos de diagnósticos novos de EI, seguidas de testagem genética e metabólica se não forem identificadas etiologias óbvias (Wirrell, 2015).

Com o avanço da biologia molecular em estudos genéticos, principalmente o sequenciamento do exoma, muitos autores descreveram mutações genéticas relacionadas às encefalopatias epilépticas, incluindo a síndrome de West (Krenn et al., 2019. Bozarth et al., 2018, Farnaes et al., 2017), sendo que mais de 500 genes foram associados às bases genéticas das epilepsias da infância (Bodian et al., 2018), além de deficiências enzimáticas (Nakayama et al., 2017. Stowe et

al.,2017). As descobertas recentes na área da genética têm proporcionado importantes mudanças no diagnóstico, abordagem e tratamento das epilepsias (Scheffer, 2020).

Essa importante epilepsia e suas crises peculiares também podem ser encontradas em diversas patologias e síndromes genéticas, como, por exemplo, a síndrome de Down (Beatty et al., 2017) e esclerose tuberosa. Em adição, várias comorbidades foram reportadas em muitos estudos, como a redução transitória da variabilidade da frequência cardíaca que pode ocorrer durante a hipsarritmia, indicando modulação insuficiente do sistema nervoso autônomo (Moller et al., 2015).

A tabela 1 resume as principais causas dos espasmos epilépticos (Panayiotopoulos, 2005).

Tabela 1: Principais etiologias dos espasmos epilépticos.

Pré-natal	Doenças neurocutâneas • Esclerose tuberosa • Doença de Sturge-Weber • Incontinência pigmentar (síndrome de Bloch-Sulzberger) • Neurofibromatose Anormalidades cromossômicas • Síndrome de Down • Síndrome de Miller-Dieker (deleção cromossômica 17p13) Malformações do desenvolvimento cerebral • Síndrome de Aicardi • Agíria (lisencefalia), paquigiria, polimicrogria, esquizecefalia, heterotopia laminar e outras displasias corticais difusas Encefalopatias hipóxico-isquêmicas Infecções congênitas Trauma
Perinatal	Encefalopatias hipóxico-isquêmicas Infecções congênitas Trauma Hemorragia intracraniana
Pós-natal	Metabólico • Dependência de piridoxina • Hiperglicemia não cetótica • Fenilcetonúria • Doença da urina do xarope de bordo • Encefalopatia mitocondrial Infecção Trauma Doenças Degenerativas Medicamentos (teofilina e agentes antialérgicos de antagonistas H1 da histamina, como cetotifeno)

Tratamento

O tratamento inicial é realizado com corticoide e medicações antiepiléticas. Não raramente, a ausência de resposta às medicações requer a implantação da dieta cetogênica ou programação de cirurgia para epilepsia, quando há conclusão de que a encefalopatia epilética é refratária. Porém, tais abordagens não estão disponíveis na maioria dos serviços que tratam essas crianças (Otsuki et al., 2015). Em 2023, especialistas brasileiros publicaram um consenso sobre o tratamento dos Espasmos Infantis, indicando a prednisolona oral e a vigabatrina - sendo essa última a primeira escolha se a causa for esclerose tuberosa - como os mais usados, eficientes e acessíveis, além de enfatizar o uso de protocolos padronizados para o aumento das chances de alcançar a cessação completa em um tempo menor e diminuir a recaída (Sampaio et al, 2023).

Aproximadamente 40–45% das crianças não responderão a uma terapia padrão inicial (Mohamed et al., 2011; Knupp et al., 2016). Das que respondem inicialmente, 20–33% terão recaída (Yamada et al., 2014; Knupp et al., 2016). Até o momento, não há métodos para prever de forma robusta a resposta sustentada ou recaída a longo prazo (Romero Milà et al., 2022).

O reconhecimento precoce, tanto do padrão eletroencefalográfico de hipsarritmia quanto da resposta ao tratamento permite a mais adequada e rápida condução de cada caso, o que é fundamental para minimizar o prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivo que a síndrome pode causar.

Eletroencefalograma

A hipsarritmia é a atividade interictal de base observada no EEG de pacientes com síndrome de West. Este achado pode estar presente em até dois terços dos casos. O traçado é caracterizado por uma mistura caótica de ondas lentas e agudas de muito elevada amplitude, arrítmicas e assíncronas. Pontas multifocais e polipontas também podem ocorrer (Panayiotopoulos, 2005). A atividade epileptiforme pode ser variável tanto em localização quanto em duração. Eventualmente, a descarga ocorre de forma generalizada, mas nunca aparece um padrão rítmico repetitivo ou organizado. Esta anormalidade é quase contínua durante a vigília. Durante o sono há fragmentação da atividade hipsarrítmica e aumento da atividade epileptiforme, que podem ocorrer de forma mais sincronizada

(Dulac, 2005). O eletrodecremento (redução de amplitude do traçado) pode corresponder à atividade ictal (Pavone et al., 2020).

A hipsarritmia pode ser quantitativamente distinguida dentre os padrões eletroencefalográficos. Seu padrão foi associado à atividade lenta de alta amplitude (150-160 μV) com predomínio em regiões frontais e centrais, média a alta amplitude nas faixas delta e alfa e baixa frequência da borda espectral, que consiste na frequência abaixo da qual residem 95% da amplitude (Smith et al, 2018).

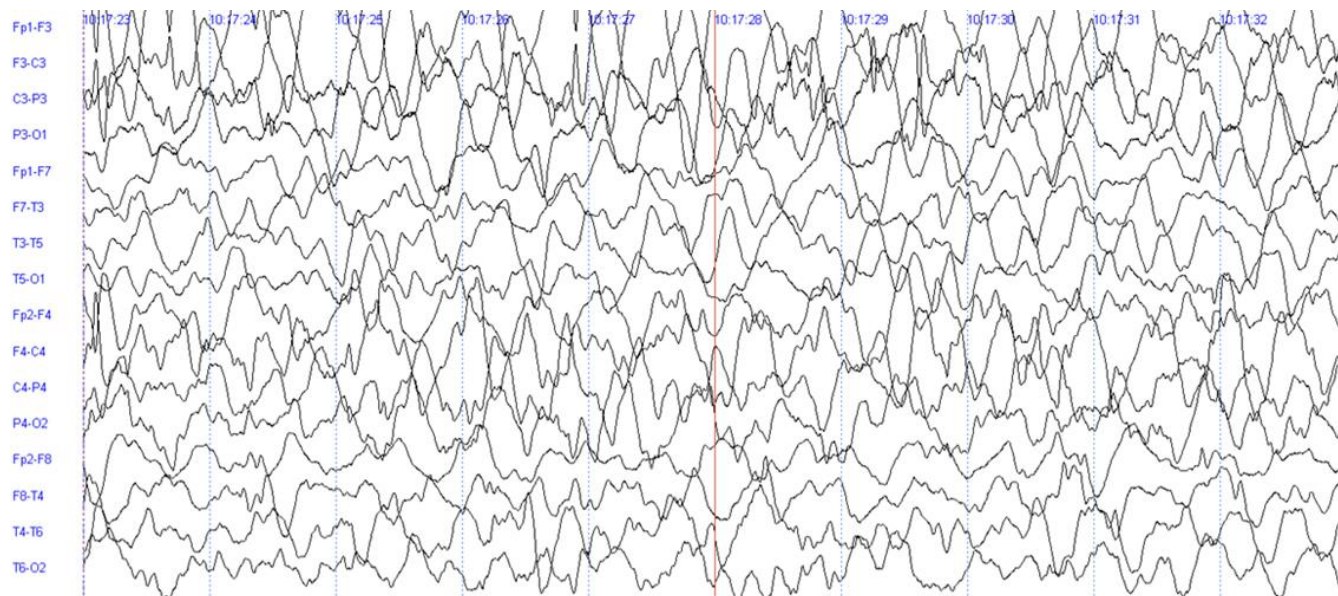
Além do padrão clássico de hipsarritmia, outros padrões podem ser observados. Estas variantes do traçado podem ser chamadas hipsarritmia atípica ou modificada. As principais variantes descritas são relacionadas à presença de assimetrias, descargas focais e padrão surto-supressão com descargas semi-periódicas (Pavone et al., 2020). A figura 1 mostra um exemplo de hipsarritmia clássica.

A escala Burden of AmplitudeS and Epileptiform Discharges (BASED), publicada inicialmente em 2015 (Mytinger et al., 2015) e revisada em 2021 (Mytinger et al., 2021), é uma escala de classificação de EEG interictal que pode ser utilizada em crianças com espasmos infantis. O objetivo dessa metodologia é elevar a baixa concordância entre examinadores para o diagnóstico de hipsarritmia e encefalopatias epiléticas (Hussain et al., 2015). Neste estudo, 6 especialistas avaliaram 22 traçados de pacientes com espasmos infantis. Os autores observaram elevada concordância para análise do estudo normal ou anormal ($k=0,89$) porém baixa concordância com relação ao diagnóstico de hipsarritmia ($k=0,40$). A escala BASED é centrada na avaliação da amplitude da onda de fundo e da carga geral de descargas epileptiformes (espículas). Características importantes da pontuação incluem espículas multifocais agrupados, atenuação paroxística da voltagem e percentual de compartimento de 1 segundo contendo pelo menos uma espícula durante 5 minutos de traçado obtido durante sono. A pontuação é atribuída de 0 (normal) a 5 (mais epileptiforme), sendo que a pontuação de 3 a 5 deve ser aplicada ao período de sono mais epilético de 5 minutos. Caso nenhuma pontuação seja alcançada, a pontuação de 0 a 2 deve ser aplicada ao restante do estudo. As pontuações 4 e 5 são as mais sugestivas de encefalopatias epiléticas. (Mytinger et al., 2021).

Tabela 2: Escala Burden of AmplitudeS and Epileptiform Discharges (BASED) - Mytinger et al., 2021.

Pontuação BASED	Descrição
0	Normal
1	Qualquer anormalidade não epileptiforme
2	Espículas com < 3 focos E nenhum canal com amplitude anormal (elevada)
3	Espículas com ≥ 3 focos ocorrendo em $< 50\%$ de compartimentos de um segundo E nenhum canal com amplitude anormal (elevada); OU espículas com < 3 focos mas ≥ 1 canal com amplitude anormal (elevada)
4 Provável encefalopatia epiléptica	Espículas com ≥ 3 focos ocorrendo em $< 50\%$ de compartimentos de um segundo E ≥ 1 canal com amplitude anormal (elevada); OU não preenche critérios para 5 mas inclui espículas multifocais agrupadas ou redução paroxística de voltagem
5 Compatível com encefalopatia epiléptica	Espículas com ≥ 3 focos presentes em $\geq 50\%$ de compartimentos de um segundo

Figura 1: Exemplo de traçado com hipsarritmia (paciente 6). Os parâmetros de análise são: filtro de alta frequência 35Hz, filtro de baixa frequência 0,5Hz, velocidade do papel 24mm/segundo, sensibilidade 7mV/mm, filtro 60Hz ligado e montagem longitudinal bipolar



Fisiopatologia

O mecanismo relacionado às descargas epileptiformes e ao padrão de hipsarritmia permanece em investigação. De acordo com um modelo de espasmos infantis, alterações em áreas monoaminérgicas ou colinérgicas na região da formação reticular pontina envolvida no controle do ciclo do sono poderiam ser o principal problema (Hrachovy & Frost, 1989). Este modelo sugere que as crises ocorreriam em decorrência de uma interferência fásica das vias descendentes do tronco cerebral que controlam a atividade reflexa espinhal. Por outro lado, a atividade nas vias ascendentes dessas mesmas áreas do tronco cerebral que se projetam amplamente para o córtex cerebral poderia produzir as características observadas no EEG e as demais alterações, incluindo o prejuízo da função cognitiva (Hrachovy & Frost, 2003).

Com base em observações clínicas, existe um consenso de que os espasmos provavelmente resultam de interações anormais entre as redes neurais corticais e do tronco cerebral (Chugani et al., 1992; Dulac et al., 2002; Lado & Moshé, 2002). A contribuição cortical é baseada na resposta de algumas crianças em que a doença é controlada com o tratamento cirúrgico de malformações ou

lesões corticais, enquanto a função alterada do tronco cerebral é sugerida pela ocorrência de padrões de sono anormais e pela ocorrência comum de espasmos durante as transições sono-vigília (Hrachovy et al., 1981).

Estudos quantitativos

Não há um biomarcador diagnóstico preciso associado à hipsarritmia e aos espasmos infantis. O prognóstico também é de difícil realização em decorrência da variabilidade etiológica e de resposta ao tratamento. Duas formas principais de análise podem ser realizadas, sendo que a análise mais comum é a análise visual realizada de forma convencional por um neurofisiologista. A outra forma de análise é a análise quantitativa. O EEG quantitativo é uma ferramenta promissora que vem sendo investigada com estas finalidades, principalmente por conta de sua característica ímpar durante essa condição e da facilidade em ser obtido. Nesta modalidade, técnicas computacionais aplicadas por meio de algoritmos potencializam a capacidade de detecção de anormalidades usualmente não observadas na análise convencional. Entre as técnicas mais utilizadas estão: análise de potência, simetria e conectividade funcional (Romero Milà et al., 2022).

A amplitude é a análise da voltagem presente em um sinal de EEG que pode ser quantificada em diferentes faixas de frequência ao longo de todo o exame. Por outro lado, a potência espectral é a magnitude do EEG em diferentes frequências que pode ser obtida após a decomposição do traçado. Durante os períodos interictais, as crianças com espasmos infantis apresentaram amplitude de EEG significativamente maior e maior potência espectral em todas as bandas de frequência padrão em comparação com controles saudáveis (Burroughs et al., 2014; Smith et al., 2018; Smith et al., 2021).

Entropia é uma medida da previsibilidade dos dados de EEG, com níveis mais altos de complexidade associados à maior entropia. Estudos utilizando essa forma de análise em pacientes com espasmos infantis demonstraram menor complexidade e, portanto, menor entropia nos exames de pacientes com SW em comparação com controles (Chu et al., 2020; Smith et al., 2021).

A conectividade funcional é uma forma de análise que avalia relações estatísticas entre os sinais de EEG registrados em dois ou mais locais espaciais,

7- REFERÊNCIAS

ASHBURNER, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, v. 38, p. 95-113, 2007.

ANTÓN-BOLAÑOS, N.; ESPINOSA, A.; LÓPEZ-BENDITO, G. Developmental interactions between thalamus and cortex: a true love reciprocal story. *Curr Opin Neurobiol.* 2018 Oct; 52:33-41, 2018. doi: 10.1016/j.conb.2018.04.018. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29704748; PMCID: PMC7611016.

AYDINLI, N.; CALIŞKAN, M.; OZMEN, M.; TONGUÇ, E. Neuroradiologic aspects of West syndrome. *Pediatr Neurol.*, v. 19, n. 3, p. 211-216, 1998. doi: 10.1016/s0887-8994(98)00058-7. PMID: 9806139.

BASTOS, A. M.; SCHOFFELEN, J. M. A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Front Sys Neurosci.*, v. 9, p. 1-23, 2016. doi: 10.3389/fnsys.2015.00175

BEATTY, C. W.; WREDEA, J. E.; BLUME, H. K. Diagnosis, treatment, and outcomes of infantile spasms in the Trisomy 21 population. 1059-1311. *British Epilepsy Association*. Published by Elsevier Ltd., 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.016>

BODIAN, D. L.; SCHREIBER, J. M.; VILBOUX, T.; KHROMYKH, A.; HAUSER, N. S. Mutation in an alternative transcript of CDKL5 in a boy with early-onset seizures. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 2018. doi: 10.1101/mcs.a002360

BOZARTH, X.; FOSS, K.; MEFFORD, H. C. A de novo in-frame deletion of CASK gene causes early onset infantile spasms and supratentorial cerebral malformation in a female patient. *Wiley American Journal of Medical Genetics*, v. 176A, p. 2425-2429, 2018. DOI: 10.1002/ajmg.a.40429

BURROUGHS, S. A.; MORSE, R. P.; MOTT, S. H.; HOLMES, G. L. Brain connectivity in West syndrome. *Seizure*, v. 23, p. 576-579, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.03.016>

CHU, Y. J.; CHANG, C. F.; WENG, W. C.; FAN, P. C.; SHIEH, J. S.; LEE, W. T. Electroencephalography complexity in infantile spasms and its association with treatment response. *Clin Neurophysiol.*, v. 132, p. 480-486, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.12.006>

CHUGANI, H. T.; SHEWMON, D. A.; SANKAR, R.; CHEN, B. C.; PHELPS, M. E. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol.*, v. 31, n. 2, p. 212-219, 1992. doi: 10.1002/ana.410310212. PMID: 1575460.

COLLINS, D. L.; HOLMES, C. J.; PETERS, T. M.; EVANS, A. C. Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation. *Hum Brain Mapp.*, v. 3, p. 190-208, 1995.

DULAC, O.; SOUFFLET, C.; CHIRON, C.; KAMINSKA, A. What is West syndrome? *Int Rev Neurobiol.*, v. 49, p. 1-22, 2002. doi: 10.1016/s0074-7742(02)49003-4. PMID: 12040888.

DULAC, O.; TUXHORN, I. Infantile spasms and West syndrome In: ROGER, J.; DRAVET, C. H.; DREYFUSS, F. E.; PERRET, A.; WOLF, P. (ed.) *Epileptic*

syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. France: John Libbey Eurotex Ltd., 2005.

FARNAES, L.; NAHAS, S. A.; CHOWDHURY, S.; NELSON, J.; BATALOV, S.; DIMMOCK, D. M.; KINGSMORE, S. F.; and on behalf of the Rady Children's Institute of Genomic Medicine (RCIGM) Investigators. Rapid whole-genome sequencing identifies a novel GABRA1 variant associated with West syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, v. 3, a001776, 2017. doi: 10.1101/mcs.a001776

FRIEDMAN, E.; PAMPIGLIONE, G. Prognostic implications of electroencephalographic findings of hypsarrhythmia in first year of life. *Br Med J.*, v. 4, n. 5783, p. 323-325, 1971. MEDLINE | ID: mdl-4330909

GAILY, E.; LOMMI, M.; LAPATTO, R.; LEHESJOKI, A. E. Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: a retrospective population-based study. *Epilepsia*, v. 57, p. 1594-1601, 2016. doi: 10.1111/epi.13514

GROSS, J.; KUJALA, J.; HAMALAINEN, M.; TIMMERMANN, L.; SCHNITZLER, A.; SALMELIN, R. Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, v. 98, n. 2, p. 694-699, 2001.

HRACHOVY, R. A.; FROST, J. D. Jr.; KELLAWAY, P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology*, v. 31, n. 6, p. 688-693, 1981. doi: 10.1212/wnl.31.6.688. PMID: 6264348.

HRACHOVY, R. A.; FROST, J. D. Jr.; KELLAWAY, P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*, v. 25, n. 3, p. 317-325, 1984. doi: 10.1111/j.1528-1157.1984.tb04195.x. PMID: 6539199.

HRACHOVY, R. A.; FROST, J. D. Jr. Infantile spasms. *Pediatr Clin North Am.*, v. 36, n. 2, p. 311-329, 1989. doi: 10.1016/s0031-3955(16)36651-2. PMID: 2538796.

HRACHOVY, R. A.; FROST, J. D. Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol.*, v. 20, n. 6, p. 408-425, 2003. doi: 10.1097/00004691-200311000-00004. PMID: 14734931.

HUTTENLOCHER, P. R.; DABHOLKAR, A. S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.*, v. 387, p. 167-178, 1997.

HUSSAIN, S. A.; KWONG, G.; MILLICHAP, J. J.; MYTINGER, J. R.; RYAN, N.; MATSUMOTO, J. H.; WU, J. Y.; LERNER, J. T.; SANKAR, R. Hypsarrhythmia assessment exhibits poor interrater reliability: a threat to clinical trial validity. *Epilepsia*, v. 56, n. 1, p. 77, 2015. Epub 2014 Nov 10.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). Terminology and concepts for a description of the epileptic seizures. *Epilepsia*, v. 23, p. 51-54, 1982.

JACOBS, K. L.; BAKKER, M.; CAMERON, F. N.; TAYLOR, K.; HASKINS, H. D.; DUNN, S. O. Hypsarrhythmia as a predictive marker for infantile spasms: a case study. *Dev Med Child Neurol*, v. 55, n. 4, p. 314-318, 2013. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04360.x

KIM, H. Y.; KIM, W. H.; KIM, D. S.; HWANG, H.; KIM, K. M. Clinical significance of hypsarrhythmia. *J Epilepsy*, v. 10, n. 2, p. 109-115, 1997.

JAPARIDZE, N., MUTHURAMAN, M., MOELLER, F., BOOR, R., ANWAR, A.R., DEUSCHL, G., STEPHANI, U., RAETHJEN, J., SINIATCHKIN, M. Neuronal Networks in West Syndrome as Revealed by Source Analysis and Renormalized Partial Directed Coherence. *Brain Topogr.* 26:157–170, 2012. DOI 10.1007/s10548-012-0245-y. Springer Science+Business Media.

KELLAWAY P., HRACHOVY R.A., FROST J.D. JR., ZION T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol*; 6(3):214, 1979.

KIM JY, PAREDES MF. Implications of Extended Inhibitory Neuron Development. *Int J Mol Sci.* 2021 May 12;22(10):5113, 2021. doi: 10.3390/ijms22105113. PMID: 34066025; PMCID: PMC8150951.

KNUPP KG, CORYELL J, NICKELS KC, RYAN N, LEISTER E, LODDENKEMPER T, ET AL. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol.* 79:475–84, 2016. doi: 10.1002/ana.24594

KRENN, M., KNAUS, A., WESTPHAL, D.S., WORTMANN, S.B., POLSTER, T., WOERMANN, F.G., KARENFORT, M., ERTAN MAYATEPEK, E., THOMAS MEITINGER, T., WAGNER, M., DISTELMAIER, F. BIALLELIC MUTATIONS IN PIGP CAUSE DEVELOPMENTAL AND EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 6(5): 968–973, 2019. doi: 10.1002/acn3.768

LADO FA, MOSHÉ SL. Role of subcortical structures in the pathogenesis of infantile spasms: what are possible subcortical mediators? *Int Rev Neurobiol.* 2002;49:115-40, 2002. doi: 10.1016/s0074-7742(02)49010-1. PMID: 12040889.

LAUZÁN, D.R.P.; ALONSO, A.J.P.; STEWART, J.M.S.; El electroencefalograma en el síndrome de West y otras entidades clínicas relacionadas. *Revista Cubana de Pediatría.* 87(3):362-370, 2015.

LEE, Y.J., BERG, A.T., NORDLI JR., D.R. Clinical spectrum of epileptic spasms in children. *Brain & Development,* (37), p. 37-48, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2014.02.009>

LEE, Y.-J., YEONC, G.M., KIMD, Y.M., NAM, S.O. Relationship between initial electroencephalographic characteristics and seizure outcomes in children with non-lesional West syndrome. *Epilepsy Research,* 110, 49-54. 2015.

MATA, N.S., LIBERALESSO, P.B.N., MARQUES, J.M., ZEIGELBOIM, B.S., GARZON, E. West syndrome: etiology and evolution of the inter-ictal EEG pattern in a cohort of 24 patients. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology.* JECN, 21(1):15-18, 2015.

MATOS, M.B.; LIBERALESSO, P.B.N.; BARA, T.S.; GOMES, P.C.M.A.; ZEIGELBOIM, B.S.; MARQUES, J.M.; CORDEIRO, M.L. Risk of autism spectrum disorder in children with infantile epileptic spasms syndrome: a retrospective study in a single center in Brazil. *J Pediatr (Rio J);* 100(5): 552-556, 2024. MEDLINE | ID: mdl-38823785 <https://doi.org/10.1016/j.jped.2024.04.006>

MEIJER E.J., HERMANS K.H., ZWANENBURG A., JENNEKENS W., NIEMARKT H.J., CLUITMANS P.J., VAN PUL C., WIJN P.F., ANDRIESSEN P. Functional connectivity in preterm infants derived from EEG coherence analysis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Nov;18(6):780-9, 2014. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.08.003. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25205233.

MOHAMED BP, SCOTT RC, DESAI N, GUTTA P, PATIL S. Seizure outcome in infantile spasms - A retrospective study. *Epilepsia*. 52:746–52, 2011. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02963.x

MØLLER, M.M., HØGENHAVEN, H., ULDALL, P., BALLEGAARD, M. Heart rate variability in infants with West syndrome. 1059-1311/ British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. *Seizure* (27) p. 10-15. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.003>

MYTINGER JR, HUSSAIN SA, ISLAM MP, MILLICHAP JJ, PATEL AD, RYAN NR, ET AL. Improving the inter-rater agreement of hypsarrhythmia using a simplified EEG grading scale for children with infantile spasms. *Epilepsy Res.*; 116:93–8, 2015. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.07.008

MYTINGER J.R., VIDAURRE J., MOORE-CLINGENPEEL M., STANEK J.R., ALBERT D.V.F. A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms - The 2021 BASED score. *Epilepsy Res.* 2021;173:106631. Epub, 2021.

NAKAYAMA, T., WU, J., GALVIN-PARTON, P., WEISS, J., ANDRIOLA, M.R., HILL, R.S., VAUGHAN, D.J., EL-QUESSNY, M., BARRY, B.J., PARTLOW, J.N., BARKOVICH, A.J., LING, J., MOCHIDA, G.H. Deficient activity of alanyl-tRNA synthetase underlies an autosomal recessive syndrome of progressive microcephaly, hypomyelination, and epileptic encephalopathy. *Human Mutation*, Wiley Periodicals Inc; 38:1348–1354, 2017.

Otsuki, T., Kim, H-D., Luan, G., Inoue, Y., Baba, H., Oguni, H., Hong, S-C., Kameyama, S., Kobayashi, K., Hirose, S., Yamamoto, H., Hamano, S-i., Sugai, K., FACE Study Group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain and Development*, 38:449-460, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.11.004>

PANAYIOTOPOULOS, C.P. Epileptic Encephalopathies in Infancy and Early Childhood in Which the Epileptiform Abnormalities May Contribute to Progressive Dysfunction. In: Panayiotopoulos, C.P. (ed.) *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*, 2005/09/08 ed. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing.

PAVONE, P., POLIZZI, A., MARINO, S.D., CORSELLO, G., FALSAPERLA, R., MARINO, S., RUGGIERI, M. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci* 41(12):3547-3562, 2020. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5.

ROMERO MILÀ, B., REMAKANTHAKURUP SINDHU, K., MYTINGER, J.R., SHREY, D.W., LOPOUR, B.A. EEG biomarkers for the diagnosis and treatment of infantile spasms. *Front Neurol*. 13:960454, 2022. doi: 10.3389/fneur.2022.960454.

RORDEN, C., BONILHA, L., FRIDRIKSSON, J., BENDER, B., KARNATH, H.O. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. *Neuroimage*. 61(4):957-65, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.020.

SAMPAIO, L.P.B., HENRIQUES-SOUZA, A.M.M., SILVEIRA, M.R.M., SEGUTI, L., SANTOS, M.L.S.F., MONTENEGRO, M.A., ANTONIUK, S., MANREZA, M.L.G. Brazilian experts' consensus on the treatment of infantile epileptic spasm syndrome in infants. *Arq Neuropsiquiatr*. 81(9):844-856, 2023. MEDLINE ID: mdl-37793406.

SCHEFFER, I.E. How gene discovery has transformed management of people with Epilepsy. *European Paediatric Neurology Society*. Published by Elsevier Ltd. 1090-3798, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.01.010>

SHREY, D.W., KIM MCMANUS, O., RAJARAMAN, R., OMBAO, H., HUSSAIN, S.A., LOPOUR, B.A. Strength and stability of EEG functional connectivity predict treatment response in infants with epileptic spasms. *Clin Neurophysiol*. 129(10):2137-2148, 2018.

SMITH, R.J., SHREY, D.W., HUSSAIN, S.A., LOPOUR, B.A. Quantitative Characteristics of Hypsarrhythmia in Infantile Spasms. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. 538–541, 2018. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512348.

SMITH, R.J., HU, D.K., SHREY, D.W., RAJARAMAN, R., HUSSAIN, S.A., LOPOUR, B.A. Computational characteristics of interictal EEG as objective markers of epileptic spasms. *Epilepsy Res*. 176:106704, 2021. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106704.

SILLANPÄÄ, M., SCHMIDT, D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: Prospective, long-term population-based study. *Brain*. 129:617–624, 2006. doi: 10.1093/brain/awh726.

SINIATCHKIN, M., VAN BAALEN, A., JACOBS, J., ET AL. Different neuronal networks are associated with spikes and slow activity in hypsarrhythmia. *Epilepsia*. 48(12):2312-2321, 2007.

STACEY, W., KRAMER, M., GUNNARSDOTTIR, K., GONZALEZ-MARTINEZ, J., ZAGHLOUL, K., INATI, S., ET AL. Emerging roles of network analysis for epilepsy. *Epilepsy Res*. 159:106255, 2019. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106255.

STOWE, R.C., SUN, Q., ELSEA, S.H., SCAGLIA, F. LIPT1 deficiency presenting as early infantile epileptic encephalopathy, Leigh disease, and secondary pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Am J Med Genet*. 176A:1184–1189, 2018. doi: 10.1002/ajmg.a.38654.

SRINIVASAN, R., WINTER, W.R., DING, J., NUNEZ, P.L. EEG and MEG coherence: measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *J Neurosci Methods*. 166(1):41-52, 2007.

TADEL, F., BAILLET, S., MOSHER, J.C., PANTAZIS, D., LEAHY, R.M. Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2011, Article ID 879716, 13 pages, 2011. doi:10.1155/2011/879716.

TRÖNDLE, M., POPOV, T., DZIEMIAN, S., LANGER, N. Decomposing the role of alpha oscillations during brain maturation. *Elife*. 11:e77571, 2022. <https://doi.org/10.7554/eLife.77571>.

WEST, W.J. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*, 35:724–725, 1841.

WILMSHURST, J.M., GAILLARD, W.D., VINAYAN, K.P., TSUCHIDA, T.N., PLOUIN, P., VAN BOGAERT, P., CARRIZOSA, J., ELIA, M., CRAIU, D., JOVIC, N.J., NORDLI, D., HIRTZ, D., WONG, V., GLAUSER, T., MIZRAHI, E.M., CROSS, J.H. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task

Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, 56(8):1185–1197, 2015. doi: 10.1111/epi.13057.

WILKINSON, C.L., YANKOWITZ, L.D., CHAO, J.Y., GUTIÉRREZ, R., RHOADES, J.L., SHINNAR, S., PURDON, P.L., NELSON, C.A. Developmental trajectories of EEG aperiodic and periodic components in children 2-44 months of age. *Nat Commun*. 15(1):5788, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50204-4>.

WILMSHURST, J.M., IBEKWEA, R.C., O'CALLAGHAN, F.J.K. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure*, 44:81-86, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.021>.

WIRRELL, E.C., SHELLHAAS, R.A., JOSHI, C., KEATOR, C., KUMAR, S., MITCHELL, W.G., Pediatric Epilepsy Research Consortium. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 56(4):617, 2015.

YAMADA, K., TORIBE, Y., KIMIZU, T., KIMURA, S., IKEDA, T., MOGAMI, Y., ET AL. Predictive value of EEG findings at control of epileptic spasms for seizure relapse in patients with West syndrome. *Seizure*. 23:703–707, 2014. doi: 10.1016/j.seizure.2014.05.010.

ZUBERI, S.M., WIRRELL, E., YOZAWITZ, E., WILMSHURST, J.M., SPECCHIO, N., RINEY, K., PRESSLER, R., AUVIN, S., SAMIA, P., HIRSCH, E., GALICCHIO, S., TRIKI, C., SNEAD, O.C., WIEBE, S., CROSS, J.H., TINUPER, P., SCHEFFER, I.E., PERUCCA, E., MOSHÉ, S.L., NABBOUT, R. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 63(6):1349, 2022. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>.