

Síndrome de West sintomático: asociaciones etiológicas particulares con respuesta inesperada al tratamiento

R. Caraballo, R. Cersósimo, H. Arroyo, N. Fejerman

Resumen. Objetivo. Estudiar retrospectivamente las características electroclínicas, terapéuticas y evolutivas en pacientes con síndrome de West (SW) asociado a síndrome de Down (SD), neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y parálisis cerebral (PC) secundaria a leucomalacia periventricular (LP). Material y métodos. Evaluamos las historias clínicas de 15 pacientes con SW y SD, 5 pacientes con SW y NF1, y 10 pacientes con SW y PC secundaria a LP, con un tiempo de seguimiento de 1,5 a 9 años, 2 a 6 años y 2,5 a 12 años, respectivamente. Resultados. 1. SW y SD: los espasmos infantiles (EI) comenzaron a una edad media de 6,5 meses (R: 2-12 meses). Todos los pacientes tuvieron EI en salvadas. Los EEG mostraron hipsarritmia en 12 pacientes y asimétrica en 3. En 10 pacientes los EI desaparecieron y los EEG se normalizaron a los 15 días de iniciado el tratamiento, y en otros 4 a los 6 meses de iniciado el tratamiento. En un caso los EI aún persisten. Cuatro casos presentaron posteriormente otros tipos de crisis epilépticas con buena respuesta al tratamiento. 2. SW y NF1: todos los pacientes tuvieron EI simétricos con una edad media de comienzo de 6,2 meses (R: 4-9 meses). Los EEG mostraron hipsarritmia típica. Tres casos tuvieron una respuesta inmediata a los corticoides. Un paciente no respondió inicialmente a la corticoterapia y luego respondió a la asociación de ácido valproico y vigabatrina. Ningún caso repitió crisis epilépticas. 3. SW, PC secundaria a LP: los EI comenzaron a una edad media de 6,3 meses (R: 4-10 meses). En un solo paciente los EI se asociaron a crisis parciales motoras. Los EEG mostraron hipsarritmia típica en 9 casos y asimétrica en un caso. Los EI desaparecieron y los EEG se normalizaron dentro de los 14 días de iniciado el tratamiento. En un paciente el control de los EI fue parcial, desapareciendo los mismos con el uso de vigabatrina. Conclusiones. A pesar de tratarse de SW sintomático, hemos encontrado una excelente respuesta electroclínica al tratamiento, aunque sería necesario evaluar un mayor número de casos con un tiempo más prolongado de seguimiento [REV NEUROL 1998; 26: 372-5].

Palabras clave. Leucomalacia periventricular. Neurofibromatosis tipo 1. Parálisis cerebral. Síndrome de Down. Síndrome de West. Tratamiento.

SYMPTOMATIC WEST'S SYNDROME: SPECIFIC AETIOLOGICAL ASSOCIATIONS WITH UNEXPECTED RESPONSE TO TREATMENT

Summary. Introduction. It has been known that patients with symptomatic West Syndrome (WS) generally show poor responses to classic treatment, either steroids or antiepileptic drugs (AED). However new evidences arose in the last few years showing that particular association of WS with Down Syndrome (DS), type 1 Neurofibromatosis (NF1) and cerebral palsy (CP) with periventricular leukomalacia (PL) tend to behave as cryptogenic or idiopathic cases showing control of infantile spasms (IS) and disappearance of hypsarrhythmia after treatment. The special case of vigabatrin as treatment for IS in babies with Tuberous Sclerosis is also an example. Material and methods. We studied 15 patients with WS and DS with a follow-up of 1.5 to 9 years, 5 patients with WS and NF1 followed-up from 2 to 6 years and 10 patients with WS associated with CP and PL followed-up during 2.5 to 12 years. Seizures frequency, EEG and responses to treatment were evaluated. Results. 1. WS and DS: IS had onset at a mean age of 6.5 months. No other type of seizures was registered. EEG showed typical hypsarrhythmia in 12 cases and asymmetric hypsarrhythmia. 3. IS disappeared and EEG were normalized after 15 days of treatment in 10 patients and after 6 months in other 4 patients. Three patients presented myoclonic seizures and one motor partial seizures during follow-up, all of them responding to AED. 2. WS and NF1: Onset of IS took place between 4 and 9 months of age. EEG were hypsarrhythmic in all 5 patients. Four of them were seizure free after usual steroids treatment and showed no relapse during follow-up. 3. WS and CP associated with PL: These were 9 males and 1 female with IS starting at a mean age of 6.5 months, without history prior seizures. All EEG showed hypsarrhythmia. IS stopped and EEG became normal during the first month of treatment in 9 patients. In the other one the IS arrested with the use of vigabatrin 10 months after onset. Conclusions. Patients with these particular etiologies associated with WS do not behave as the usual symptomatic cases of WS in their response to classic treatment of IS. In fact the control of IS and normalization of EEG had been as good or better than in cases of cryptogenic WS. Care should them be taken not to generalized the usual concept about poor prognosis of WS in the so called symptomatic cases [REV NEUROL 1998; 26: 372-5].

Key words. Cerebral palsy. Down syndrome. Neurofibromatosis type 1. Periventricular leucomalacia. Treatment. West syndrome.

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que pacientes con síndrome de West (SW) generalmente muestran una pobre respuesta al tratamiento clásico, ya sea esteroides o fármacos antiepilépticos (FAE). Sin embargo, en los últimos años existen nuevas evidencias de que asociaciones particulares de SW con síndrome de Down (SD) [1-3], neurofibromatosis tipo 1 (NF1) [4] y parálisis cerebral (PC) con leucomalacia periventricular (LPV) [5,6] presentan un comportamiento si-

milar a los casos criptogénicos o idiopáticos, que después del tratamiento muestran un control de los espasmos infantiles y desaparición de la hipsarritmia. Los pacientes con esclerosis tuberosa y SW tratados con vigabatrina (VGB) también constituirán otro ejemplo particular en cuanto a la respuesta terapéutica [7].

Hemos estudiado las características clínico-electroencefalográficas, y especialmente la respuesta al tratamiento, en pacientes con SW asociados a SD, NF1 y PC con LPV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisamos las historias clínicas de 15 pacientes con SW y SD, 5 pacientes con SW y NF1, y 10 pacientes con SW y PC asociado a LPV, con un tiempo de seguimiento de 1,5 a 9 años, 2 a 6 años y 2,5 a 12 años, respectivamente.

Se excluyeron los pacientes con SD con cardiopatía congénita y antecedentes de encefalopatía hipóxica isquémica perinatal.

Recibido: 25.09.97. Recibido en versión revisada: 20.10.97. Aceptado: 29.10.97.

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Roberto Caraballo. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Combate de los Pozos 1881. Capital Federal (1245). Buenos Aires, Argentina. Fax: +54 1 943 6116.

© 1998, REVISTA DE NEUROLOGÍA

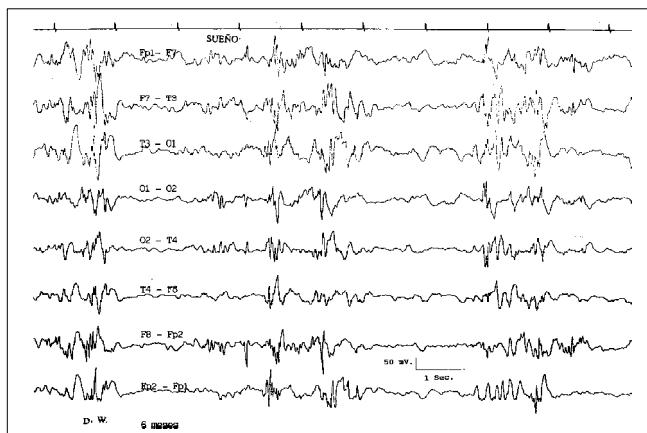


Figura 1. Niña de 6 meses con síndrome de Down que comenzó a los 5 meses con espasmos infantiles. El EEG muestra un patrón de hipsarritmia.

En los pacientes con NF1 el diagnóstico fue realizado por la presencia de al menos dos de los criterios sugeridos por *The National Institutes of Health Consensus Development Conference* (1988) [8].

Analizamos los siguientes parámetros: antecedentes familiares, sexo, antecedentes personales, edad gestacional, examen neurológico, desarrollo psicomotor, semiología de los espasmos infantiles y otros tipos de crisis epilépticas, edad de comienzo y frecuencia de las crisis. Evaluamos las características del EEG interictal, en particular si la hipsarritmia fue típica o atípica de acuerdo con los criterios de Hrachovy [9], previa y posteriormente al inicio del tratamiento. No obtuvimos registros electroencefalográficos críticos. A todos los pacientes se les realizó TAC y/o RNM cerebral.

Finalmente, evaluamos la respuesta terapéutica a los corticoides y/o FAE, especialmente ácido valproico (AV), benzodiacepinas (BZ) y vigabatrina (VGB), así como la evolución.

RESULTADOS

Grupo I: síndrome de West y síndrome de Down

Este grupo lo constituyeron 15 pacientes (9 varones y 6 mujeres). La edad de comienzo de los espasmos infantiles fue entre los 2 y 9 meses (edad media 6,5 meses). Los espasmos infantiles fueron simétricos en 13 pacientes y asimétricos en dos, presentándose en salvadas en todos los casos. Siete pacientes perdieron la sonrisa social al inicio de los espasmos infantiles y dos tuvieron pérdida de la prensión voluntaria. Estos nueve pacientes recuperaron su estado neuropsíquico previo una vez controlados los espasmos infantiles. No se registraron otros tipos de crisis epilépticas. El tiempo transcurrido entre el inicio de los espasmos infantiles y el tratamiento fue de 25 días a 5 meses (edad media 2 meses). El EEG interictal mostró hipsarritmia típica en 12 casos (Fig. 1) y modificada en 3 casos. Se realizó TAC cerebral a 11 pacientes, resultando normal en 9 casos. En 2 casos se observó asimetría de los cuernos frontales de los ventrículos laterales. En los 4 pacientes restantes, la TAC y la RNM cerebral resultaron normales. Once pacientes recibieron ACTH Gel en dosis de 4-5 UI/kg/día, asociada con AV (45 mg/kg/día) en 5 pacientes, con nitracepam (0,2 mg/kg/día) en 4 casos y con fenobarbital en 2 casos. Dos pacientes recibieron como único tratamiento piridoxina en dosis de 400 mg/kg/día y en 2 casos se utilizó VGB (120 mg/kg/día). Los espasmos infantiles desaparecieron y los EEG interictales se normalizaron entre 15 y 45 días en 10 pacientes y entre los 2 y 6 meses en los 5 pacientes restantes. Seis pacientes sufrieron recaídas en los dos meses siguientes a la desaparición de los espasmos infantiles, los cuales fueron controlados con el agregado de AV (50 mg/kg/día) y/o VGB (100 mg/kg/día). Tres pacientes presentaron en su evolución crisis mioclonicas y un paciente tuvo crisis parciales simples que respon-

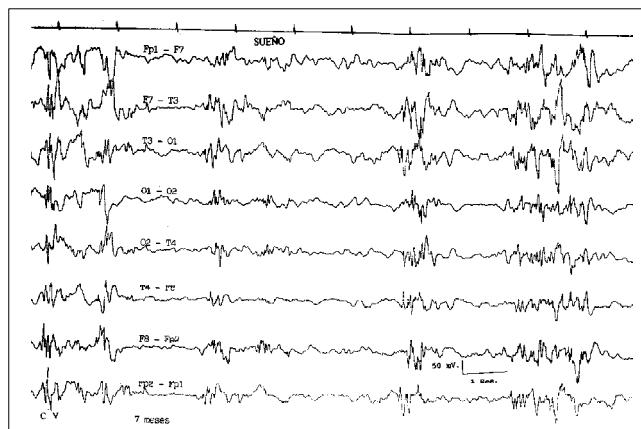


Figura 2. Niño de 7 meses con NF1 y espasmos infantiles. El EEG muestra características de hipsarritmia típica.

dieron al AV (30 mg/kg/día) y a VGB (60 mg/kg/día), respectivamente. Nueve pacientes actualmente no reciben FAE. Los otros cinco pacientes continúan bajo tratamiento antiepileptico. Un caso continúa con espasmos infantiles a pesar del tratamiento antiepileptico clásico. En todos los pacientes el examen neurológico permaneció invariable y 3 pacientes presentaron trastornos de conducta.

Grupo II: síndrome de West y NF1

Este grupo está formado por 5 pacientes (3 varones y 2 mujeres). En dos pacientes primos hermanos se registraron antecedentes de NF1.

Los espasmos infantiles se iniciaron entre los 4 y 9 meses de edad (edad media 6,2 meses). En todos los pacientes los espasmos infantiles fueron simétricos, en salvadas y no fueron precedidos por otros tipos de crisis epilépticas. Dos pacientes mostraron signos de regresión neuropsíquica al inicio de los espasmos infantiles y los otros tres en el curso evolutivo de los mismos.

Todos los pacientes presentaron EEG interictales de hipsarritmia típica (Fig. 2). Ningún paciente tuvo retraso psicomotor previo al inicio de los espasmos infantiles.

Todos los pacientes recibieron ACTH Gel (entre 3 y 5 UI/kg/día) y el tratamiento se inició entre los 15 y 30 días de iniciados los espasmos infantiles. En tres pacientes los espasmos infantiles desaparecieron y los EEG se normalizaron entre 15 y 30 días después de iniciado el tratamiento. En un paciente los espasmos infantiles persistieron durante 8 meses a pesar de la utilización de ACTH y tras combinar AV y VGB. El quinto paciente continúa, después de un año y medio de evolución, con espasmos infantiles y EEG patológicos, a pesar de los diferentes esquemas terapéuticos.

La TAC y/o RNM cerebral fueron normales en todos los pacientes. Los 4 pacientes que se encuentran libres de crisis presentan un nivel intelectual normal y los EEG son asimismo normales.

Grupo III: síndrome de West y PC asociada a LPV

Este grupo está constituido por 10 pacientes (9 varones y 1 mujer). Ocho pacientes son recién nacidos pretérmino y dos nacidos a término. En los pacientes prematuros los antecedentes perinatales fueron: distrés respiratorio en 2 casos, enfermedad de membrana hialina en 2 casos, ambas patologías en 2 casos y encefalopatía hipóxico-isquémica en otros 2 casos. Los dos pacientes nacidos a término tuvieron antecedentes perinatales de asfixia.

Los espasmos infantiles comenzaron entre los 4 y 10 meses (edad media 6,5 meses). No se registraron crisis epilépticas previas al inicio de los espasmos infantiles. En el 100% de los casos los espasmos infantiles fueron en salvadas: simétricos en 7 casos y

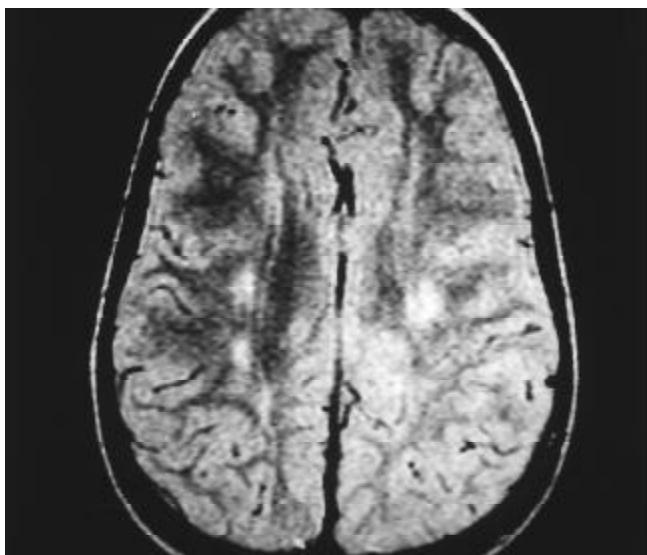


Figura 3. Niño de 13 meses con cuadriparesia espástica y serio retraso mental, que comenzó con espasmos infantiles a los 8 meses. La RNM cerebral en secuencia T₂ muestra lesiones hiperintensas periventriculares compatibles con leucomalacia.

asimétricos en 3 pacientes. Solamente en un paciente se asociaron a crisis parciales motoras simples. Los EEG mostraron hipsarritmia típica en 9 casos y modificada en 1 caso.

Siete pacientes recibieron ACTH Gel (entre 3 y 5 UI/kg/día), asociada con AV en 45 casos y con BZ en 2 casos. Los tres pacientes restantes recibieron AV como único fármaco.

Los espasmos infantiles desaparecieron y los EEG se normalizaron dentro de los 45 días de iniciado el tratamiento. En un paciente el control inicial de los espasmos infantiles fue parcial, y con el agregado de VGB los espasmos infantiles desaparecieron a los 10 meses del inicio.

Cinco pacientes presentaron en su evolución focos espiculares en el EEG, dos de ellos con convulsiones que fueron controladas con medicación antiepileptica. Los 10 pacientes presentaron una cuadriparesia espástica, dos de predominio en MMII y uno con doble hemiparesia.

Todos los pacientes presentaron retraso mental entre moderado y grave. Los estudios neuroradiológicos, TAC y/o RNM cerebral, mostraron signos compatibles con LPV (Fig. 3), que un paciente fue asimétrica y en otros tres se asoció a atrofia cerebral cortical difusa.

DISCUSIÓN

En las grandes series de pacientes con SD, el 1% desarrollan SW [10-14]. En una tercera parte de los niños que presentan SD y SW, éste parece ser secundario a una encefalopatía agregada, como hipoxia-isquemia perinatal o accidente cerebrovascular. Estas causas fueron excluidas en nuestra casuística.

De todos modos, aunque se excluyan los pacientes con SD y SW secundario a daño cerebral agregado, la combinación de estas dos patologías ocurre con mayor frecuencia de la que podría resultar de una relación puramente fortuita.

En el SD no se encuentran anomalías en la citoarquitectura cerebral, en contraste con los hallazgos en otras entidades genéticamente determinadas que presentan alta incidencia de espasmos infantiles, tales como la esclerosis tuberosa [15].

Dalla Bernardina et al [16] refieren que los pacientes con malformaciones cerebrales muestran un patrón electroencefalo-

gráfico ictal en el que una salva de espasmos es caracterizada por una ausencia de actividad paroxística interictal entre espasmos consecutivos y a veces presenta un comienzo focal. Un patrón electroencefalográfico similar fue registrado en pacientes con agiria-paquigiria [17], síndrome de Aicardi [18] y esclerosis tuberosa [19]. En nuestra serie el EEG interictal generalmente es simétrico aunque no hemos obtenido registros críticos. Silva et al [20], en su serie de SD y SW sin daño neurológico previo, el EEG muestra una hipsarritmia simétrica, ausencia de foco de espigas u ondas lentas tras la administración iv de diazepam y la no recurrencia de hipsarritmia entre espasmos sucesivos de una salva. Estas características neurofisiológicas son similares a las descritas en el SW idiopático [21] y contrastan con el SW asociado a malformaciones cerebrales.

La respuesta terapéutica en nuestra serie difiere en relación con los casos idiopáticos, en los cuales observamos 6 recaídas, aunque posteriormente se obtuvo control de los espasmos infantiles.

Cuatro de nuestros pacientes (26,6%) y el 50% de la serie publicada por Silva et al [20], presentaron años después crisis epilépticas, en su mayoría generalizadas, con buena respuesta a los FAE.

En nuestros casos la respuesta terapéutica, el patrón electroencefalográfico interictal y la evolución a largo plazo es similar a las formas idiopáticas del SW. Resultados similares son referidos por Silva et al [2,3,11,20]. Otros autores mencionan resultados variables pero el número de pacientes es reducido [10,22].

La frecuencia del SW en la NF1 es claramente mayor que la frecuencia del SW en la población general. En el único estudio epidemiológico prospectivo [23] de NF1 hubo dos casos de SW en 155 casos estudiados. En contraste, la frecuencia de SW en la población general es de 1/2.000 a 1/4.000 [24].

Los hallazgos electroencefalográficos en pacientes con SW y NF1 también son similares a los encontrados en el SW idiopático, y claramente diferentes a los descritos en SW secundarios a malformaciones cerebrales y a otras neuroectodermosis, tales como la esclerosis tuberosa [25], hipomelanosis de Ito [26] y nevus sebáceo lineal [27]. El pronóstico en el SW asociado a esclerosis tuberosa es más favorable a partir del uso de VGB [7,28,29].

Nosotros observamos buena evolución en 4 de los 5 casos estudiados. Motte et al [4] encontraron una evolución favorable en 13 de los 15 pacientes evaluados tras un período prolongado de seguimiento sin medicación antiepileptica. Este trabajo incluyó algunos de los pacientes que aquí presentamos.

El hecho de que los SW que aparecen en niños portadores de NF1 se comporten con el tratamiento como criptogénicos, hace sospechar cierto vínculo genético entre el SW y la NF1 [30]. Los dos casos primos hermanos de nuestra serie sustentan esta hipótesis.

En el tercer grupo de pacientes con SW y PC asociada a LPV los espasmos infantiles fueron simétricos y el EEG mostró una hipsarritmia típica en 9 de 10 casos con buena respuesta terapéutica.

En la serie de casos estudiada por Cusmai et al [5], los espasmos infantiles fueron asimétricos y con signos focales asociados, y los EEG mostraron hipsarritmia modificada. Sin embargo, la respuesta terapéutica fue favorable dado que 11 pacientes de 12 están libres de crisis después de 3 a 8 años de evolución.

Okumura et al [31] describen 7 pacientes con SW y LPV: cinco fueron tratados con corticoides, dos ellos con excelente respuesta; y 2 pacientes, tratados con ácido valproico y clonazepam, también presentaron una respuesta favorable, aunque el tiempo de seguimiento fue corto.

La patogénesis del SW asociada a LPV no es clara; lesiones corticales podrían desempeñar un papel importante en la génesis

de los espasmos infantiles. La LPV es principalmente una lesión profunda de la sustancia blanca, con lesiones corticales mínimas o ausentes.

Los pacientes con LPV leve generalmente presentan CI normal y no desarrollan epilepsia. Sin embargo, los casos con LPV grave presentan epilepsia y se sospecha que, además de las lesiones en sustancia blanca, podrían tener lesiones a nivel cortical [31].

CONCLUSIONES

Los pacientes con estas particulares etiologías asociadas al SW se

comportan de manera diferente a lo que se observa habitualmente en el tratamiento clásico del SW sintomático.

Más aún, el control de los espasmos infantiles y la normalización del EEG ha sido tan bueno o mejor que en los casos de SW criptogénico. En el SW-SD y SW-NF1 los aspectos clínicos y electroencefalográficos son similares a los del SW idiopático.

Deberíamos ser cuidadosos y no generalizar el concepto habitual de peor pronóstico en los casos de SW sintomático.

Nuestra serie de casos y las estudiadas en la literatura son pequeñas, por lo que sería importante evaluar un número mayor de casos para obtener conclusiones definitivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassidy S, Gainey A, Holmes G, Greenstein R. Infantile spasms in Down syndrome. An unappreciated association. *Am J Hum Genet* 1983; 38: 82 (abstract).
2. Marks W, Rearden S, Wilson S. Infantile spasms in Down syndrome. *Epilepsia* 1990; 31: 664 (abstract).
3. Stafstrom C. Epilepsy in Down syndrome: Clinical aspects and possible mechanisms. *Am J Ment Retard* 1993; (Suppl 8): S12-6.
4. Motte J, Billard C, Fejerman N, et al. Neurofibromatosis type one and West syndrome: A relatively benign association. *Epilepsia* 1993; 34: 723-6.
5. Cusmai R, Ricci S, Pinard J, et al. West syndrome due to perinatal insults. *Epilepsia* 1993; 34: 738-42.
6. Caraballo R, Cersósimo R, Intruvini S, Pociecha J, Fejerman N. Síndrome de West en pacientes con parálisis cerebral y leucomalacia periventricular: buena respuesta al tratamiento. *Rev Neurol* 1997; 25: 1362-4.
7. Chiron C, Dulac O, Beaumont D, et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6 (Suppl 2): S52-9.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. Conference Statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-8.
9. Hrachovy R, Frost J, Kellaway P. Hypsarrhythmia: Variations of the theme. *Epilepsia* 1984; 25: 317-25.
10. Le Berre C, Journeel H, Lucas J, et al. L'épilepsie chez le trisomique 21. *Ann Pediatr* 1986; 33: 579-85.
11. Pueschel S, Louis S, McKnight P. Seizure disorders in Down syndrome. *Arch Neurol* 1991; 48: 318.
12. Starfstrom C, Patxot O, Gilmore H, Wisniewski K. Seizures in children with Down syndrome: Etiology, characteristics and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 191-200.
13. Coriat L, Fejerman N. Epilepsia en flexión generalizada en niños con trisomía 21 (mongolismo). *La Semana Med Pediatr* 1969; 15: 493-500.
14. Tatsumi M, Hayashi M, Iwamoto H, et al. Epilepsy in childhood Down syndrome. *Brain Dev* 1984; 6: 37-44.
15. Pampiglione G, Pugh E. Infantile spasms and subsequent appearance of tuberous sclerosis syndrome. *Lancet* 1975; 2: 1046-8.
16. Dalla Bernardina B, Colamaria V, Capovilla G, et al. Epileptic syndrome and cerebral malformations in infancy: Multicentric study. *Boll Lega Ital Epil* 1984; 45/6: 65-7.
17. Dulac O, Plouin P, Perulli L, Motte J. L'épilepsie dans l'agryie-pachygryie classique. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983; 13: 232-9.
18. Bour F, Chiron C, Dulac O, Plouin P. Caractères électrocliniques des crises dans le syndrome d'Aicardi. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1986; 16: 341-53.
19. Dulac O, Lemaitre A, Plouin P. Maladie de Bourneville: aspects cliniques et électroencéphalographiques de l'épilepsie dans la première année. *Boll Lega Ital Epil* 1984; 45/6: 39-42.
20. Silva M, Cieuta C, Guerrini R, et al. Early clinical and EEG features of infantile spasms in Down syndrome. *Epilepsia* 1996; 37: 977-82.
21. Vigevano F, Fusco L, Cusmai R, et al. The idiopathic form of West syndrome. *Epilepsia* 1993; 34: 743-6.
22. Romano C, Tino A, Rizzo R, et al. Seizures in patients with trisom 21. *Am J Med Genet* 1990; (Suppl 7): S298-300.
23. Huson S, Harper P, Compston D. Von Recklinghausen Neurofibromatosis. A clinical and population study in south east Wales. *Brain* 1988; 111: 1355-81.
24. Cowan L, Hudson L. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol*; 6: 355-64.
25. Dulac O, Lemaitre A, Aubourg P. Épilepsies dans les syndromes neurocutanés. *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Paris: Flammarion; 1983; p. 77-84.
26. Ross D, Liwnicz B, Chun R, Gilbert E. Hypomelanosis of Ito. A clinico-pathological study: Macrocephaly and grey matter heterotopias. *Neurology* 1982; 32: 1013-6.
27. Vigevano F, Aicardi J, Lini M, Pasquellini A. La sindrome del nevo sebaceo lineare: presentazione di una casistica multicentrica. *Boll Lega Ital Epil* 1984; 45/6: 59-63.
28. Aicardi J, Sabril IS Investigator and Peer Review Groups, Mundford J, Dumas C, Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: A European retrospective Survey. *Epilepsia* 1996; 37: 638-42.
29. Vles J, van der Heyden AMHG, Glijss A, Torroost J. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1993; 24: 230-1.
30. Dulac O, Feigold J, Plouin P, et al. Genetic predisposition to West syndrome. *Epilepsia* 1993; 34: 732-7.
31. Okumura A, Hayakawa F, Kuniyoshi K, Watanabe K. Periventricular leucomalacia and West syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 13-8.